

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS T PERIFERICAS:  
ESTUDIO CLINICO, HISTOLOGICO, INMUNOFENOTIPICO  
E INMUNOGENOTIPICO**

**TESIS DOCTORAL**

**M. Pilar de Pablo Martín**

**Director: Luis Iglesias Díez  
Madrid, 1992**

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La Tesis Doctoral "LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS T PERIFERICAS: ESTUDIO CLINICO, HISTOLOGICO, INMUNOFENOTIPICO E INMUNOGENOTIPICO" realizada por D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> del Pilar DE PABLO MARTIN, ha sido dirigida por mí con los máximos criterios de rigor científico. El material clínico se ha obtenido de pacientes tratados en el Hospital Universitario "12 de Octubre".

V.º B.º  
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: \_\_\_\_\_  
(fecha y firma)  
N.I.F.: \_\_\_\_\_

Fdo.: Prof. L. Iglesias Diez  
(fecha y firma) 25-9-92  
N.I.F.: 9.563.276-Z

## INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Visto el informe que emite el Director de la Tesis Doctoral de Doña Pilar de Pablo, el Consejo del Departamento reunido el pasado día 16 de Septiembre, no tiene ningun inconveniente para que dicha Tesis sea defendida ante el Tribunal correspondiente.

Fecha reunión  
Consejo Departamento

16 Septiembre 1992

El Director del Departamento

Fdo.: A. Robledo Aguilar  
(fecha y firma)

<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVOS	57
3. MATERIAL Y METODOS	58
4. RESULTADOS	80
5. DISCUSION	120
6. CONCLUSIONES	152
7. BIBIOGRAFIA	157
8. TABLAS Y FIGURAS	184
9. ICONOGRAFIA	199

# **INTRODUCCION**



## **CONCEPTO Y CLASIFICACIONES**

El término "linfoma cutáneo" incluye una amplia variedad de proliferaciones aberrantes del tejido linfoide que se presentan en la piel, bien de forma primaria o como invasión secundaria de linfomas ganglionares <sup>1</sup>.

Es útil analizar la problemática de los linfomas cutáneos de células T periféricas a través de una breve revisión de los linfomas. Las sucesivas clasificaciones y denominaciones no hacían más que poner de manifiesto la progresión constante de los conocimientos clínicos, histopatológicos, inmunológicos e incluso genéticos.

En 1832 Hodgkin <sup>2</sup> da a conocer los primeros casos de linfomas en siete enfermos, identificando así los tumores malignos de los ganglios linfáticos, entre los que se incluían los que consideramos hoy como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Virchow y Bennet <sup>3</sup> llevaron a cabo simultáneamente en 1845 la descripción y definición de las leucemias. El término de linfoma es utilizado por primera vez en 1858 por Virchow <sup>2</sup>; sin embargo su uso era muy amplio y no sólo empleado para los procesos malignos del sistema linforetico. Los términos de linfosarcoma y reticulosarcoma también fueron utilizados profusamente en los últimos años del siglo pasado y primeros de éste con diferentes significaciones.

En 1956 Rappaport y col <sup>4</sup> examinando una serie de linfomas foliculares, distingue cuatro tipos basándose en los hechos histológicos. Y en 1966 <sup>5</sup> establece una clasificación definitiva basada primariamente en el tipo arquitectural, nodular o difuso, y en el tamaño celular ( tabla I).

## **NODULAR**

## **DIFUSO**

**Linfocítico bien diferenciado.**

**Linfocítico pobremente diferenciado.**

**Mixto (Linfocítico-Histiocítico).**

**Histiocítico.**

**Indiferenciado.**

### **TABLA I: CLASIFICACION DE RAPPAPORT DE LOS LINFOMAS.**

Al inicio de la década de los 70, con la aplicación de los conocimientos sobre la naturaleza T o B del linfocito, el grupo europeo representado por Lennert <sup>6</sup>, basándose en los estudios de Robb-Smith, propone una nueva clasificación de los linfomas. (tabla II). En ella incluye dentro del grupo de célula T a la micosis fungoide y síndrome de Sezary (MF/SS), el sarcoma inmunoblástico T y el sarcoma linfoblástico. Además llega a la conclusión de que la mayor parte de los reticulosarcomas o linfomas histiocíticos de Rappaport eran sarcomas inmunoblásticos.

Por otra parte, el concepto americano de la clasificación de los linfomas no Hodgkin (LNH) lo ponen Lukes y Collins <sup>7</sup>, quienes partiendo de los estudios de Rappaport, definen dentro del tipo de célula T a la MF/SS, el linfocítico convolucionado y el sarcoma inmunoblástico T (tabla III).

Es en el año 1974 cuando tras la reunión del Grupo de Linfomas en Kiel <sup>8</sup> y de las conclusiones que se obtienen, surge una nueva clasificación, en la que además de tener en cuenta las características morfológicas e inmunológicas, se añade el grado de malignidad de los linfomas, distinguiendo los de bajo y alto grado de malignidad. (tabla IV).

**I. Indefinido (No B o T)**

**II. Tipo de células B**

**\*LLC**

**\*Inmunocitoma, linfoplasmodioide**

**\*Tumores de las células de los centros germinales**

**Germinocitoma**

**Germinoblastoma**

**Sarcoma germinoblastico**

**\*Sarcoma inmunoblastico, tipo de células B**

**III. Tipo de células T**

**\*Micosis fungoide/SS**

**\*Sarcoma linfoblastico, tipo células T**

**\*Sarcoma inmunoblastico, tipo células T**

**IV. Reticulo-Histiocítico**

**Reticulosarcoma**

**V. Inclasificable**

**TABLA II: CLASIFICACION DE LENNERT DE LOS LNH.**

**I. Indefinido (No T o B)**

**II. Tipo de células B**

**\*Tipo de linfocitos pequeños**

**\*Linfocítico plasmocitoide**

**\*Tumores de los centros germinales**

**-Tumores de las células del centro folicular  
hendidadas**

**Pequeñas**

**Pequeñas y grandes**

**-Tumores de las células del centro folicular no  
hendidadas**

**\*Sarcoma inmunoblástico, tipo de células B**

**III. Tipo de células T**

**\*Micosis fungoide/SS**

**\*Linfocítico convoluto**

**\*Sarcoma inmunoblástico, tipo de células T**

**IV. Reticulo-Histiocítico**

**-Histiocítico**

**V. Inclasificable**

**TABLA III: CLASIFICACION DE LUKES Y COLLINS DE LOS LNH.**

## **I. Linfomas de bajo grado de malignidad**

### **\*Linfocítico**

- LLC-B**
- LLC-T**
- Micosis fungoide/SS**
- Linfoma zona T**

### **\*Inmunocitoma linfoplasmocitario**

### **\*Centrocítico**

### **\*Centrocítico-centroblástico**

## **II. Linfomas de alto grado de malignidad**

### **\*Centroblástico**

### **\*Linfoblástico**

- Tipo Burkitt**
- Tipo convolucionado**
- Inclasificable**

### **\*Inmunoblástico**

## **TABLA IV: CLASIFICACION DE KIEL DE LOS LNH.**

En cuanto a la terminología dermatológica, se ha mostrado bastante confusa, y en ocasiones no ha seguido la misma trayectoria que la referida a los linfomas ganglionares. Se ha basado casi siempre en distinguir, por un lado, un proceso bien conocido por los dermatólogos, la micosis fungoide, de otros linfomas que casi siempre han sido

designados como reticulosis. Así por ejemplo, la literatura francesa de los años 60 y con posterioridad, a través de los trabajos de Degos y col<sup>9</sup>, denomina a todo el grupo como reticulohistiocitosis cutáneas malignas. En ellas distinguen cuatro grupos: Micosis fungoide, reticulosis, leucosis cutánea y enfermedad de Hodgkin. Dentro del grupo de las reticulosis distinguirían la forma hiperplásica y la forma maligna, donde estarían incluidos los linfomas cutáneos no Hodgkin otros que la micosis fungoide. También Lapiere<sup>10</sup> con la designación uniforme de Hematodermias malignas distingue cuatro grupos de manifestaciones cutáneas: Leucemias, enfermedad de Hodgkin, limfosarcomas y reticulosis cutáneas malignas sistémicas que a su vez subdivide en micosis fungoide, reticulosis histiomonocitaria y enfermedad de Letterer-Siwe.

En la literatura alemana, Burg y Braun-Falco<sup>11</sup> clasifican en 1975 las que denominan enfermedades del sistema reticulohistiocítico en: Hiperplasias reactivas (linfadenosis benigna, picaduras de insectos, reacciones a drogas), Reticulogranulomatosis (micosis fungoide), Reticulosis en sentido estricto (incluyendo la llamada reticulosis de Gottron) y Neoplasias (Reticulosarcomatosis).

A finales de la década de los 70, Edelson<sup>12</sup> introduce el término de linfoma cutáneo de células T (LCCT), que define como "neoplasia de células T helper que debuta con afectación cutánea y que, después de una variable cantidad de tiempo, progresa afectando ganglios linfáticos, sangre periférica y visceras, pudiendo ocasionar la muerte"; en el que incluye MF/SS y neoplasias relacionadas. Poco después, el Instituto Nacional del Cáncer Americano<sup>13</sup> acepta dicho término y lo propone sustituir la nomenclatura clásica de MF/SS.

Sin embargo, la introducción generalizada de los marcadores inmunofenotípicos permitió demostrar que también distintos procesos que habían sido publicados como linfomas clasificables, sarcoma inmunoblástico, reticulosarcoma, reticulosis maligna, reticulosis polimorfa, o ciertos tipos de linfomas histiocíticos, eran en realidad linfomas cutáneos de células T, pero con unas características y comportamiento biológico muy diferentes al que hacía referencia Edelson en su designación de LCCT.

Además, el empleo de la inmunohistoquímica también permitió demostrar que otros procesos bien definidos clínico-patológicamente como la granulomatosis linfomatoide (GL), la linfadenopatía angioinmunoblástica (LAI), el linfoma epitelioides de Lennert, la leucemia-linfoma de células T del adulto, y ciertas formas de granuloma de la línea media, que se presentaban con relativa frecuencia con afectación cutánea, tenían su origen a partir de células T maduras.

Todo ello vino a apoyar lo expresado por algunos autores que ante la dificultad de englobar bajo el término de LCCT a todos estos linfomas de células T sugirieron dividir los LCCT en variantes epidermotropas (MF/SS) y variantes no epidermotropas, que serían en general el resto de linfomas cutáneos de células T anteriormente citados 14,15.

El término de linfoma de la célula T periférica, más conocido posteriormente como linfoma T periférico (LTP), fué acuñado en 1977 por Waldron y col <sup>16</sup> para designar a un grupo de pacientes con LNH en los que la población tumoral mostraba fenotipo T maduro postímico. Este término parecía ser más adecuado, en sentido estricto, para incluir tanto a la MF/SS como a esos otros linfomas derivados de la célula T madura 17.

Aunque el término de sarcoma inmunoblástico T, introducido por Lukes y Collins <sup>7</sup>, había servido en realidad para designar a todos los linfomas de células T postímicos exceptuando los linfomas de linfocitos pequeños, el linfoma de Lennert y la MF/SS, y había sido durante años ampliamente aceptado en la literatura, no reflejaba la gran heterogeneidad morfológica de este grupo de LTP no MF/SS.

En 1982, la División de Tratamiento del Cáncer del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos introduce una nueva clasificación <sup>18</sup>, la Clasificación Internacional de Trabajo Working Formulation (WF) (tabla V), en un intento de aportar un lenguaje común para trasladarse entre las distintas clasificaciones de los linfomas no

Hodgkin. Sin embargo, basada solamente en características morfológicas, no incorporaba los nuevos conocimientos inmunológicos.

Aunque algunos autores empezaron a emplear la WF en la clasificación morfológica de algunas series de LTP<sup>19,20,21</sup>, Brisbane y col <sup>22</sup>, y Weis y col <sup>23</sup> ya señalaron la dificultad de clasificar estos linfomas según la WF, más adecuada para los LNH de tipo B; y preferían emplear en sus revisiones de LTP la clasificación de Rappaport o modificaciones, en un intento de lograr una mejor correlación con la agresividad clínica.

Por este mismo motivo, Weisemburger y col <sup>24</sup> clasificaron histológicamente en 1987 sus 42 casos de LTP en : 1) Linfocítico atípico, 2) Celularidad mixta, y 3) Células grandes; con buena correlación con la supervivencia.

Y Sterry y col <sup>25</sup> buscaron clasificar los linfomas T según la expresión de distintos antígenos, es decir, según criterios inmunológicos. Dividieron a los linfomas T en dos grandes grupos según la expresión de TdT , marcador de células T inmaduras: 1) Linfomas de células T precursoras ( TdT positivos) y 2) Linfomas T periféricos (TdT negativos). Entre estos últimos se incluirían tres subtipos: 2.1) Linfomas de linfocitos T activados (no expresan el antígeno de activación Ki-1), como la leucemia linfoide de células T y la micosis fungoide linfocítica; 2.2) Linfomas de células T medianamente activadas, como el linfoma pleomórfico, la micosis fungoide pleomórfica, el linfoma linfoepiteliode de Lennert y los linfomas angioinmunoblásticos y 2.3) Linfomas de células T activadas ( expresan el antígeno Ki-1), como el linfoma anaplásico de células grandes, la enfermedad de Hodgkin y la papulosis linfomatoide. Sin embargo esta clasificación, aparentemente más biológica, choca con la realidad, que es la falta de patrones inmunohistoquímicos distintivos de los diferentes tipos de LTP.



## **I. LINFOMAS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD**

- Linfocítico pequeño**
- Folicular, células pequeñas hendidas**
- Folicular células mixtas**

## **II. LINFOMAS DE GRADO MEDIO DE MALIGNIDAD**

- Folicular, células grandes**
- Difuso, células hendidas pequeñas**
- Difuso, células mixtas (pequeñas/grandes)**
- Difuso, células grandes (hendidas/no hendidas)**

## **III. LINFOMAS DE ALTO GRADO**

- Inmunoblástico, células grandes**
- Linfoblástico, células grandes**
- Células pequeñas no hendidas (de Burkitt/no-Burkitt)**

## **IV. MISCELANIA**

- Micosis fungoide**
- Plasmocitoma extramedular**
- Inclasificables**
- Otros**

## **TABLA V: CLASIFICACION INTERNACIONAL WF DE LOS LNH**

Ante la falta de uniformidad existente en la clasificación de los LTP, en 1987 se reúnen un grupo de patólogos europeos y orientales encabezados por Suchi y Lennert, y después de la observación de un gran número de dichos linfomas en el ganglio, proponen una nueva clasificación de trabajo.<sup>26 27</sup>. Esta clasificación , basada en criterios citológicos, divide a los LTP en tumores de alto y bajo grado de malignidad. Incluye entre los de bajo grado a la leucemia linfático crónica, MF/SS, linfoepiteliode de Lennert, angioinmunoblástico, zona T y pleomórfico de células pequeñas; y entre los de alto grado el pleomórfico de células medianas y grandes, inmunoblástico y anaplásico de células grandes (Ki-1 +), dejando un tercer grupo de inclasificables de alto y bajo grado así como indeterminados.(tabla VI).

## **I. BAJO GRADO**

### **LLC**

**Micosis fungoide y síndrome de Sezary**

**Linfoma linfoepiteliode de Lennert**

**Linfoma angioinmunoblástico**

**Linfoma de zona T**

**Linfoma pleomórfico de células pequeñas**

## **II. ALTO GRADO**

**Linfoma pleomórfico de células medianas y grandes**

**Linfoma inmunoblástico**

**Linfoma anaplásico de células grandes Ki 1+**

**LLinfoma linfoblástico**

## **III. INCLASIFICABLES**

**TABLA V: CLASIFICACION DE KIEL MODIFICADA PARA LOS LINFOMAS T**

Este grupo ya matiza la imposibilidad de lograr una clasificación ideal ya que los LTP presentan un espectro continuo de cuadros histológicos extremadamente diversos, con una evolución clínica impredecible (un paciente con un tumor de bajo grado puede morir pronto, o progresar rápidamente a un tumor de alto grado y ocasionalmente presentar regresiones espontáneas).

Hasta el momento actual, parece ser ésta la clasificación más adecuada para los LTP, aunque, dada la gran heterogeneidad clínica, morfológica e inmunológica que se pudo constatar en este grupo, a diferencia de una entidad bien definida hasta entonces como la MF/SS, la mayoría de los autores prefieren excluir de sus series sobre LPT a este último grupo.

Sin embargo, no todos los autores prefieren seguir esta clasificación. Así Armitage y col <sup>28</sup> en una revisión de 134 casos de linfomas de células T postmíticas, excluyendo "MF o LCCT", siguen empleando la de Rappaport. Y recientemente, Kerl y col <sup>29</sup> han propuesto una nueva clasificación de los linfomas cutáneos T en la cual sólo se consideran LTP a 1) Leucemia linfática crónica T, 2) MF/SS, 3) Linfoma pleomórfico, 4) Linfoma inmunoblástico, y 5) Linfoma anaplásico de células grandes Ki-1+; excluyéndose de este grupo al linfoma de Lennert, linfoma angioinmunoblástico, linfoma de células T en anillo de sello, granuloma de la línea media, granulomatosis linfomatoide, linfoma angiocéntrico de células T, etc, del grupo de LTP.

La MF/SS ha sido tratada a lo largo de la literatura como una entidad, y hasta la actualidad es excluida de la mayoría de las series de LTP. Ello no ha permitido hacer una revisión bibliográfica de conjunto, por lo que a continuación se revisará separadamente la MF/SS, de otros LTP.

## **MICOSIS FUNGOIDE/SINDROME DE SEZARY**

### **HISTORIA**

La micosis fungoide (MF) fue dada a conocer por el barón Alibert <sup>30</sup> en 1806, al describir el caso de un hombre llamado Lucas que comenzando con manifestaciones furfuráceas, desarrolla, más tarde otras de tipo tumoral, de muy diversa localización, sesiles, que se reblandecen y ulceran, presentándose al final un cuadro de caquexia, hiperpirexia y muerte; todo ello en el curso de cinco años. Comparó Alibert las lesiones tumorales con setas, y pensando que se trataba de un pian, en un sujeto que siempre había residido en Francia, designa la enfermedad como Pian fungoides . Esta descripción precedió en 26 años a la que hizo Hodgkin <sup>2</sup> acerca de la enfermedad que lleva su nombre, y en 39 años a la descripción de las leucemias por Bennet y Virchow <sup>3</sup>.

En 1870 Bazin <sup>31</sup>, que previamente había descrito la micosis fungoide con el nombre de diabetes fungoidea o lepra indígena, sugiere una progresión natural desde una fase premicótica no específica a lesiones en placas y finalmente a tumores.

Sin embargo, en 1885 Vidal y Brocq <sup>32</sup>, aunque reconocen la forma descrita por Bazin con sus tres estadios, distinguen una variante d'amlée en la que los tumores aparecen sin ser precedidos previamente por ningún otro tipo de lesiones. Y en 1890, Besnier y Hallopeau <sup>33</sup>, describen una tercera variante de micosis fungoide: el tipo eritrodérmico.

Siguiendo la descripción histórica, en 1938 Sezary <sup>34</sup> refiere un nuevo cuadro caracterizado por la triada de eritrodermia, adenopatías y células mononucleares atípicas circulantes; y lo considera como una nueva reticulosis cutánea. Este "síndrome de Sezary" (SS) no fue reconocido formalmente en la literatura americana hasta 23 años más tarde cuando Taswell y Winkelmann <sup>35</sup> informaron varios casos similares en la Clínica Mayo. En 1968 Lutzner y Jordan <sup>36</sup> amplian el estudio de las células atípicas circulantes en el SS con la utilización del microscopio electrónico, demostrando un núcleo convolucionado o en serpentina.

Sin embargo, la distinción neta entre el SS y la MF ha continuado siendo controvertida. Con el hallazgo de Cledenning <sup>37</sup> en 1968 sobre la existencia de células mononucleares atípicas circulantes idénticas a las del SS en los enfermos de MF en los estadios de placas, tumoral y de invasión sistémica, comienzan a surgir las discusiones sobre las que hasta entonces se consideraban dos entidades netamente distintas, sugiriendo el concepto más unificado de una sola enfermedad.

La demostración de que estas presentaciones clínicas representaban más bien neoplasias linfocitarias que de monocitos, como se sugirió inicialmente, surgió de los estudios que utilizaron citogenética e inmunología celular. Así, ya en los años 70, Lutzner y col <sup>38</sup> por medio de estudios de cariotipos demuestran que las células de Sezary podían responder a mitógenos linfocitarios como la fitohemaglutinina. Y la evidencia definitiva de que el SS y la MF eran neoplasias de los linfocitos T fue dada en 1973 <sup>39</sup>, al demostrarse que dichas células neoplásicas tenían marcadores de superficie de membrana característicos de los linfocitos T.

La relación entre estos procesos linfoproliferativos cutáneos y el linfoma interno concomitante, que se consideraba como una segunda neoplasia primaria, se aclaró cuando un estudio histopatológico de material de biopsia mostraba la enfermedad visceral mantenía un aspecto microscópico característico de la MF <sup>40</sup>. En resumen, los datos acumulados indicaban que el SS y la MF eran neoplasias malignas de células T que primero afectaban clínicamente la piel y luego se diseminaban ampliamente.

Se demuestra finalmente que son neoplasias malignas de los linfocitos T con características funcionales <sup>41</sup> y fentípicas <sup>42</sup> de las células T cooperadoras, características por las que Edelson propuso la terminología de LCCT para sustituir a la clásica MF/SS. Sin embargo, en el momento actual se está volviendo a recuperar el empleo de MF/SS por ser más descriptiva y diferenciadora.

## EPIDEMIOLOGIA

Las estadísticas que han ido recogiendo la incidencia de estos linfomas son una muestra de su progresivo aumento, aunque habrá que considerar si ello no es debido a un mayor conocimiento de esta entidad y a un diagnóstico más temprano. Mientras que durante el periodo de 25 años entre 1950 y 1975 se sugería una incidencia anual de MF entre 0.1-0.2 por 100.000 y 1.948 muertes, posteriores estudios retrospectivos sugieren que la incidencia del LCCT es igual a la de la enfermedad de Hodgkin <sup>43</sup>. Así, en el periodo de 1973 a 1984, su incidencia ha pasado de 0.19 a 0.42 casos por 100.000 habitantes <sup>44</sup>. Aunque faltan datos actuales europeos, el registro del Grupo de Estudio de Linfomas Cutáneos parece indicar una tendencia similar <sup>1</sup>. Si esta tendencia es debida a un aumento en la exposición a carcinógenos ambientales o profesionales no está claro aún. Diversos estudios epidemiológicos, aportan evidencias a favor <sup>45,46,47</sup> y en contra <sup>48,49</sup> de su implicación patogénica.

Por otro lado, la observación de la producción de linfoma y/o leucemia en familiares de primer grado del 4% de los pacientes y el desarrollo de la enfermedad en un padre y su hija <sup>46</sup> viene a sugerir una cierta diátesis genética. También se ha informado que ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA-B8, AW31 y AW32) se encuentran con mayor frecuencia en el LCCT <sup>50</sup>.

También se sugirió que la MF/SS podría desarrollarse a partir de otras dermatosis, por ejemplo, psoriasis, y erupciones previas de duración variable informadas como "dermatitis inespecíficas"<sup>46</sup>. Este hecho probablemente reflejara la gran dificultad para diagnosticar las etapas tempranas cuando los hallazgos clínicos, histológicos o ambos no son diagnósticos.

Aunque predomina su aparición a partir de los 40 años <sup>46,51</sup>, puede presentarse desde la adolescencia<sup>52</sup>. Según la distribución por sexos, en los varones la incidencia es superior (1.5-2:1) respecto a las mujeres <sup>46,53,54,55</sup>.

## MANIFESTACIONES CLINICAS CUTANEAS

La MF/SS se manifiesta inicialmente en la piel . Se caracteriza por una série de lesiones cutáneas que pueden ser muy variables en un principio, hasta que aparecen manifestaciones ganglionares y viscerales, casi siempre después de mucho tiempo de evolución. El polimorfismo de las lesiones es lo que ha llevado a la designación de esta enfermedad como la gran simuladora, ya que, sobre todo en las primeras fases, pueden reproducir muchas otras afecciones cutáneas. Siguiendo la descripción clásica <sup>31</sup> se distinguen tres periodos o fases: la primera o premicótica inespecífica, la segunda o infiltrativa, y la tercera o tumoral. En ocasiones la enfermedad puede comenzar como una eritrodermia, como el hombre rojo de Hallopeau <sup>33</sup>, o con la forma clínica de la enfermedad del síndrome de Sezary <sup>34</sup>.

Las lesiones en la fase premicótica pueden ser confundidas con múltiples dermatosis: la manifestación más frecuente son placas eritematosas, de coloración variable, límites bien definidos o difusos, distribuidas por el tronco o extremidades, de pequeño tamaño o, por el contrario, grandes y numerosas, algunas veces confluyentes, invadiendo grandes zonas de piel sana, aunque presentando un borde festoneado o irregular, rodeando zonas de piel sana, la superficie de las lesiones puede ser completamente lisa o con un componente escamoso. Las lesiones pueden ser asintomáticas u ocasionar un prurito intenso. En esta fase las lesiones pueden ser transitorias y desaparecer sin dejar ninguna lesión residual o una ligera pigmentación, pero nuevas lesiones aparecen sucesivamente, son más intensas e infiltradas, y aparecen pápulas, vesículas o escamocostras sobre la superficie inicialmente lisa y eritematosa. Sin embargo, en ocasiones el comienzo parece más un eczema, con lesiones exudativo-costrosas, o bien de aspecto seborreico; aunque estas placas eczematosas están ligera o moderadamente infiltradas. En otros casos, se presenta en forma de placas bien definidas, más o menos infiltradas, eritematosas, cubiertas por descamación, simulando un psoriasis. Otras veces las lesiones pueden ser papulosas, con coloración violácea o con un componente queratósico, semajando un liquen plano o una pitiriasis rubra pilaris <sup>1,9,56,57</sup>.

Otras presentaciones clínicas atípicas que han sido excepcionalmente descritas son la hipopigmentación<sup>58,59</sup>, formas

verruccosas e hiperqueratósicas 60,61, vesiculo-ampollosas 62,63,64, pustulosas, 65,66,67, granulomatosas 68,69,70, acneiformes 71 o ulcerativas con vasculitis necrotizante<sup>72</sup>.

En la segunda fase, la infiltrativa, algunas de las lesiones preexistentes aumentan su espesor y consistencia, y pueden aparecer nuevas lesiones bien sobre piel normal, o en zonas donde habían existido lesiones previamente, pero que habían desaparecido. Estas placas aparecen como lesiones elevadas, escamosas, netamente demarcadas, color rojo oscuro a violáceo, y variablemente infiltradas, aún dentro de una misma placa. Pueden confluir para formar grandes placas con bordes anulares o serpiginosos y pueden presentar aclaramiento central. El prurito es variable, desde muy intenso hasta inexistente. El compromiso de la cara con placas es una localización preferente, y si existe gran infiltración puede simular la facies leonina, con marcada acentuación de los pliegues faciales.

En este periodo ya no suele existir la tendencia a la regresión espontánea de la fase anterior, y si ésta existe, deja pigmentación.

En la tercera fase de evolución cutánea de las lesiones, estadio tumoral, los tumores aparecen sobre la piel normal, sobre lesiones premicóticas o sobre placas infiltrativas. Los tumores son de color pardo rojizo o rojo purpúreo, de superficie lisa, pero frecuentemente se ulceran y sobreinfectan. Se pueden localizar en cualquier parte de la superficie, aunque de forma electiva en la cara y pliegues como axilas, ingles o cuello. Las lesiones tumorales pueden aparecer lenta o bruscamente, confluir, o desaparecer incluso espontáneamente sin ulceraciones ni lesión residual. Pueden ocasionar dolor, y el prurito, aunque preexistente, acaba desapareciendo.

Una eritrodermia también puede ser manifestación de una MF/SS, ya sea cuando surge de novo o sobre lesiones previas de esta enfermedad. La piel adopta un color rojo brillante difuso con descamación evidente, pero pueden producirse características islas de piel no afectada. La infiltración y el edema tampoco suelen ser uniformes, pero se acentúan a medida que evoluciona el proceso. Suele existir afectación palmo-plantar, incluso con descamación y fisuración, alopecia, ectropión y atrofia ungueal.



Existe aún controversia sobre si la eritrodermia, como expresión de la micosis fungoide, es o no diferente de la de los enfermos que han sido considerados como síndrome de Sezary. Parece más aceptado considerar ambos casos expresión de la MF, por lo que la clínica con eritrodermia no sería más que otra manifestación que podemos encontrar en estos enfermos. Winkelmann <sup>73</sup> ha descrito cuatro estadios diferentes que se pueden encontrar: el llamado "síndrome pre-Sezary", con una eritrodermia establecida de forma paulatina sobre una dermatitis, sin adenopatías y con células atípicas circulantes en cantidad inferior a 1.000 por mm<sup>3</sup>; o bien una eritrodermia con adenopatías y células atípicas circulantes en cantidad superior a 1.000 por mm<sup>3</sup>; en otras ocasiones se presentaría como una dermatitis con células atípicas circulantes o con enfermedad linfoproliferativa como la enfermedad de Hodgkin; y por último considera la existencia de una eritrodermia leucémica de células en médula ósea y alteración de la piel histológicamente específica.

## PROCESOS ASOCIADOS

La micosis fungoide también puede presentarse con otras lesiones cutáneas que tienen una entidad clínica por sí mismas, y pueden aparecer independientemente. La *mucinosiis folicular* es un conocido patrón de reacción del epitelio folicular, caracterizado por una clínica heterogénea, con un predominio de las pápulas foliculares y placas con alopecia, y una histología común basada en el depósito de mucina a nivel de la unidad pilosebácea <sup>74</sup>. Desde que Braun-Falco <sup>75</sup> distinguiera entre formas primarias y secundarias, señalando su asociación con micosis fungoide, la coincidencia de ambos procesos varía entre el 9% y el 60% según series <sup>76,77,78,79</sup>.

La *parapsoriasis de grandes placas* se manifiesta por la presencia de placas con componente escamosos variable, bordes irregulares, localizadas en región glútea, y raíz de miembros, de gran tamaño (mayores de 10 cms.), y en ocasiones con atrofia. Aunque desde el punto de vista histológico no tiene rasgos diagnósticos en el momento inicial, al evolucionar el proceso pueden aparecer células mononucleadas atípicas, persistir las lesiones y en un 10% evolucionar a una MF. Una variante, la parapsoriasis atrófica y poiquilodérmica, también es

asociada en la mayor parte de los casos con un linfoma. Sin embargo, algunos autores prefieren hablar de estos procesos no es premicóticos, compartiendo la idea de que se trata de una MF desde su inicio 15,80.

La aparición de *papulosis linfomatoide* en enfermos con micosis fungoide o su alternativa contraria, apoya el punto de vista de que la papulosis linfomatoide tipo B y la micosis fungoide están estrechamente relacionadas 81,82,83.

## **MANIFESTACIONES EXTRACUTANEAS**

La enfermedad extracutánea en la MF/SS habitualmente se encuentra en la autopsia, pero se detecta clínicamente con mucha menor frecuencia. Así, en una recopilación de 406 autopsias realizadas se encuentra un 72% de compromiso extracutáneo 84.

La diseminación extracutánea puede existir en los casos con eritrodermia generalizada, con placas generalizadas y con tumores, y es menos frecuente en los enfermos con lesiones limitadas a la piel en forma de placas o lesiones que consideramos inespecíficas, aunque algunos autores 85 demuestren también con relativa frecuencia invasión de sangre periférica y ganglionar en estos últimos casos. Los estudios clínicos y radiológicos incluyendo la linfografía no han demostrado ser utilidad 86.

Las linfadenopatías están presentes en aproximadamente 47% de los pacientes y en el 80%-90% de los pacientes eritrodérmicos 87. Los ganglios anormales son palpables y están agrandados, no suelen ser dolorosos y varían desde uno a varios cms. de diámetro. En etapas tardías pueden producirse hepatomegalia y/o esplenomegalia clínicamente evidentes, pero en una serie que utilizó laparotomía clasificadora se demostraron microscópicamente infiltraciones esplénicas y hepáticas (31% y 16% respectivamente) aunque no eran evidentes en la clínica 88.

El compromiso de la médula ósea es infrecuente: sólo un 2% de todos los pacientes y un 5% de los pacientes eritrodérmicos tienen biopsias medulares positivas 89.

La afectación pulmonar se observa en el 40% al 60% de los pacientes con MF/SS, pero es infrecuente el reconocimiento antemortem. Puede o no ser sintomática. Los nódulos parenquimatosos

son la anomalía encontrada con mayor frecuencia, y tienen tamaño variable, siendo habitualmente bilaterales. La mayoría de los pacientes tienen enfermedad extracutánea extensa cuando se manifiesta el compromiso pulmonar.

En el 30 al 40% se observan lesiones óseas en la autopsia pero éstas generalmente no se manifiestan antes de la muerte. Pueden afectar cualquier hueso a, en forma de lesiones líticas o fracturas patológicas, siendo más comunes huesos largos y vértebras.

Otros sitios de compromiso clínico por estos linfomas son la porción externa del ojo y sus anejos, la cavidad oral y el aparato respiratorio superior, corazón ,aparato gastrointestinal, riñon (rara vez) y cerebro, leptomeninges y sistema nervioso periférico 53,90,91.

## **HISTOLOGIA**

El aspecto histológico de la MF/SS varía con la etapa de la enfermedad, o sea, las de una primera fase o inespecíficas, placas infiltradas, tumores, o eritrodermia. En la primera etapa, con lesiones que se consideran inespecíficas se puede observar un aumento en el número de células mononucleares distribuidas aisladamente o en pequeños grupos en una epidermis normal y carente de microvesiculación espongiótica. La colección de estas células es lo que se ha denominado " microabsceso de Pautrier", , aunque erróneamente empleado el término de absceso ya que no se trata de neutrofilos sino de linfocitos, debería mejor emplearse el término de colecciones intraepidérmicas de linfocitos atípicos. Estas células pueden estar rodeadas por lagunas dando el aspecto de "células con halos", pueden ser o no atípicas, por ejemplo, con núcleo pleomórfico, hipercromético, arrollado. También se observa un infiltrado escaso de mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos superficiales y ocasionalmente profundos.

Pero con relativa frecuencia el diagnóstico histológico de esta primera etapa es difícil, siendo con frecuencia informadas las biopsias descriptivamente como "dermatitis crónica inespecífica". En estos casos, es importante la correlación clínico-patológica: si se sospecha el diagnóstico clínico de estos linfomas, deberá realizarse un seguimiento periódico con biopsias repetidas. Cualquier paciente con una dermatitis crónica (dermatitis de contacto, neurodermatitis,

dermatitis atópica, psoriasis o pitiriasis rubra pilaris) resistente al tratamiento convencional deberá ser biopsiado para descartar la posibilidad de una MF/SS. Estas dermatosis benignas se caracterizan por edema intercelular de la epidermis, o sea, espongiosis, que progresa a vesiculación espongíótica. En esta primera etapa del LCCT, también se produce edema intercelular por la presencia de linfocitos en la epidermis, pero no progresa a vesiculación espongíótica. Sin embargo, debe actuarse con cautela para diferenciar estos linfomas de estos simuladores espongíóticos <sup>92</sup>.

El estadio de placa infiltrada se caracteriza por células mononucleares, muchas de ellas con núcleo grande y pleomórfico y convolucionado, en una epidermis que puede ser normal, atrófica o psoriasiforme. Además, se observa un infiltrado liquenoide (en banda) denso que puede oscurecer la interfase dermoepidérmica e infiltrados perivasculares profundos. Con frecuencia el infiltrado inflamatorio es mixto, compuesto por células plasmáticas y eosinófilos, entremezclado entre las células mononucleares atípicas.

A medida que se desarrolla el nódulo, las células T proliferantes adquieren un aspecto morfológico progresivamente más atípico desarrollándose subclones biológicamente más malignos. Estos subclones pierden su afinidad por la epidermis, un fenómeno reflejado histológicamente como la forma no epidermotrófica. La biopsia de un tumor revela un infiltrado celular denso, nodular y/o difuso por toda la dermis y frecuentemente extendiéndose hacia el tejido subcutáneo. El infiltrado monomorfo está compuesto por linfocitos atípicos con grandes núcleos hipercromáticos, nucleolos prominentes y figuras mitóticas frecuentes, algunas de las cuales son atípicas. En ocasiones este infiltrado es más polimorfo, con una mezcla de linfocitos atípicos, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos. La epidermis con frecuencia es normal o está ulcerada y la dermis papilar también puede no estar afectada<sup>93</sup>.

La piel en el síndrome de Sezary muestra en la dermis superior un denso infiltrado compuesto por linfocitos, histiocitos y un número variado de células de Sezary. Esta célula en la dermis es indistinguible de la célula cerebriforme vista en la MF. Además, microabscesos de Pautrier son también frecuentemente vistos en la epidermis <sup>93</sup>.

Las limitaciones de los criterios diagnósticos histopatológicos persisten en la actualidad, siendo la conjunción con los datos clínicos lo que debe guiar el diagnóstico. Recientemente, un panel de avezados dermatólogos evaluando especímenes de biopsias de LCCT (MF y SS) aportaban no pocas diferencias de lecturas entre ellos, y un 15% de nuevos diagnósticos cuando se repetía la lectura de los mismos especímenes <sup>94</sup>.

El compromiso histológico de los ganglios linfáticos implica mal pronóstico <sup>53</sup> y se correlaciona con el compromiso visceral por el LCCT <sup>91</sup>. Sin embargo, es difícil diagnosticar compromiso limitado por un LCCT en los ganglios linfáticos y por esta razón frecuentemente se la subdiagnostica, según se determina por los estudios de seguimiento. Esto es así porque en etapas tempranas el ganglio linfático tiene el aspecto de una linfadenopatía dermatopática, que es un cuadro histológico también observado en otras dermatosis crónicas <sup>95</sup>. Esta hiperplasia reactiva se caracteriza por aumento de tamaño de los folículos terminales con proliferación de histiocitos que contienen lípidos, melanina o hemosiderina. Algunas de estas células han sido identificadas como células reticulares interdigitadas. Como el LCCT habitualmente está presente durante muchos meses en la piel antes de la biopsia ganglionar, casi siempre está presente la linfadenopatía dermatopática. Con la progresión de la enfermedad se acumulan focalmente células linfoides atípicas con núcleos con indentaciones profundas (cerebriformes) y citoplasma relativamente escaso en las áreas ganglionares de células T, o sea, la región paracortical, superponiéndose a los cambios dermatopáticos. Con el tiempo, estas células atípicas proliferan y se expanden por todo el ganglio y finalmente borran su arquitectura.

Sin embargo, se ha apuntado que células cerebriformes en número elevado también se pueden encontrar en linfadenopatía dermatopática (LD) asociada a otros procesos <sup>87</sup>, lo que hace más difícil ofrecer un diagnóstico seguro de MF en las fases iniciales de la enfermedad en el ganglio que en la piel. Por otra parte, algunos estudios no encuentran diferencias en la supervivencia entre los varios grados de MF con LD hasta afectación difusa <sup>87</sup>. Este hallazgo, junto con la frecuente observación de progresión de LD a MF en un ganglio biopsiado

seguidamente <sup>87,95</sup>, ha hecho sugerir que muchos casos de MF diagnosticadas como LD son en realidad MF con afectación precoz del ganglio linfático.

Igualmente, en el síndrome de Sezary los ganglios linfáticos pueden mostrar desde una linfadenopatía dermopática hasta una proliferación difusa de células de Sezary que borra su arquitectura normal, indistinguible de la vista en la MF <sup>96</sup>.

El exámen por microscopio electrónico viene a facilitar el diagnóstico, demostrando la presencia de linfocitos atípicos característicos, con un citoplasma escaso y un núcleo relativamente grande y membrana nuclear convolucionada. Agregados de cromatina se concentran en la membrana nuclear y también aisladamente por el núcleo. Esta célula en piel, ganglio o sangre periférica no se diferencia de la célula de Sezary <sup>97</sup>. Sin embargo, aunque tales células también pueden encontrarse en sangre periférica normal, linfocitos normales de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina, y una amplia variedad de procesos dermatológicos benignos <sup>98</sup>, su presencia puede facilitar el diagnóstico en los casos clínicamente sospechosos de LCCT.

## **SANGRE PERIFERICA**

Los estudios en sangre periférica deben incluir un recuento hematológico de rutina con determinación del recuento leucocitario y absoluto de linfocitos, ya que los pacientes pueden tener linfocitosis o linfopenia. La evaluación de al menos 100 linfocitos para señalar el porcentaje de linfocitos atípicos con núcleos indentados ha demostrado más del 10% de dichas células en el 100% de los pacientes con MF y eritrodermia y en el 42% de los pacientes con enfermedad en fase de placa o tumor <sup>99</sup>. Por otra parte, el número de células circulantes que deben estar presentes para definir un SS en presencia de una eritrodermia y adenopatías específicas no está claro, aportándose las de un 5% , 10% o más de 1000 células/mm<sup>3</sup> <sup>100</sup>. Este núcleo atípico con indentaciones profundas también se ha demostrado que se produce al estimular células T normales con mitógenos o antígenos solubles <sup>101</sup>, por lo que tal vez esta morfología tan sólo indique "activación" de las Células T.

Los pacientes con MF/SS también pueden presentar monocitopenia, posiblemente por la producción espontánea de factor inhibidor de los macrófagos por las células T neoplásicas <sup>102</sup>. La anemia severa, la granulocitopenia y la trombopenia habitualmente no son prominentes porque el compromiso de la médula ósea es muy tardío <sup>85</sup>.

Dentro de la bioquímica sérica, las isoenzimas de la deshidrogenasa láctica pueden estar aumentadas en la enfermedad avanzada, siendo directamente atribuibles a las células leucémicas.

En cuanto a las alteraciones inmunológicas que se pueden presentar, dependen de la situación evolutiva de la enfermedad. Una frecuente elevación de la inmunoglobulinas en suero, preferentemente IgE e IgA que son clases dependientes de las células T <sup>103</sup>, y a veces asociado con una gammapatía monoclonal <sup>104</sup>. Además existen múltiples alteraciones de la inmunidad celular retardada. El estudio de linfocitos T neoplásicos ha mostrado la producción de factor inhibidor de los macrófagos <sup>49</sup>. Otras linfoquinas producidas por las células T pueden ser quimiotácticas para los eosinófilos y neutrófilos.

## **PATOGENIA**

Es ya conocido que la MF/SS es una enfermedad linfoproliferativa de linfocitos T helper con especial afinidad por la piel. Y el conocimiento de las propiedades inmunológicas de esta célula y de su entorno habitual en la piel ha suministrado importante información a la hora de sugerir posibles esquemas fisiopatológicos.

La piel constituye un compartimento linfoide con características propias (SALT)<sup>105</sup>, a lo que ha venido a apoyar el reciente descubrimiento de que tan sólo los linfocitos T en piel y mucosa digestiva expresan los marcadores antigénicos HECA-452 y HML1<sup>106,107</sup>.

La interacción entre el linfocito T y la epidermis juega un papel importante. Los prolinfocitos derivados de médula ósea adquieren las características de célula T bajo la influencia del timo, entrando posteriormente en sangre periférica. Algunos linfocitos T se localizan en el tejido linfoide de la piel, actuando como moduladores de la respuesta inmune. En esta emigración a la piel los linfocitos T pueden encontrar estimulación antigénica y gracias a la activación por la interleuquina-

1 (IL-1) o sustancias similares producidas por los macrófagos activados, ciertos queratinocitos y las células de Langerhans, madurar localmente y producir interleucina-2 (IL-2), lo cual determinaría la proliferación de las células T, transformándose en supresoras, cooperadoras o citóticas.

El control anormal de la activación de las células T tiene influencia en varias de las teorías de la oncogénesis de estos linfomas. La producción anormal de IL-1, la existencia de células T autóctonas proliferantes, la existencia de una estimulación antigénica persistente y anormal, la respuesta celular incrementada ante una infección viral de estos linfocitos T, o la existencia de funciones inductoras o supresoras alteradas pueden estar implicadas en la activación persistente de los linfocitos T <sup>108</sup>.

En la teoría de la estimulación antigénica persistente <sup>108</sup>, además de los estudios epidemiológicos antes señalados, recientemente se ha querido implicar el papel del retrovirus HTLV-1. La clara asociación entre este virus y el linfoma/leucemia de células T del adulto, descrito en Japón y después en el Caribe y sur de los Estados Unidos <sup>109</sup>, no se ha demostrado en el caso de la MF/SS., aunque se halla presencia de anticuerpos contra ese virus en el 11% de 315 pacientes estudiados por el grupo germano-escandinavo de linfomas <sup>110</sup>.

En las situaciones avanzadas, la pérdida de las funciones de las células T implica un estado de indiferenciación, y estos linfocitos pueden iniciar su camino hacia otros tejidos. Esto sin embargo no deja de ser una hipótesis no explicada.

## **ESTADIOS EVOLUTIVOS Y CLASIFICACION**

La distinción de los diversos estadios evolutivos y la adopción de una única clasificación tenía como objetivo establecer el grado de extensión de la enfermedad y aplicar después el tratamiento más indicado.

Desde la primera clasificación clínica de Bazin <sup>31</sup> de las tres fases en la MF, otros sistemas de clasificación fueron señalados por Fuks <sup>111</sup>, Shein <sup>112</sup> o Vonderheid <sup>113</sup> en un intento de correlacionar el grado de extensión cutánea y extracutánea con el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la clasificación clínico-patológica más difundida es la propuesta en 1979 por el Grupo Cooperativo de Estudio de la Miosis



Fungoide del Instituto Americano del Cáncer <sup>115</sup> Es el llamado sistema de clasificación TNM, en la que T representa la extensión y el tipo de lesión cutánea; N la afectación ganglionar; B la sangre periférica y M la extensión visceral . Y en base a este sistema se propuso la clasificación según estadios evolutivos .

Aunque desde entonces se propusieron nuevos sistemas de clasificación <sup>47,114</sup>, el sistema TNM ha sido mayoritariamente aceptado y probado su valor pronóstico <sup>46,47,115</sup> .

## **NUEVAS TECNICAS DE DIAGNOSTICO**

Con el fin de obtener unos criterios más precisos y objetivos en el diagnóstico temprano del LCCT y una ayuda en su estadiaje, se han aplicado nuevas técnicas en el estudio de estos linfomas:

### ***MORFOMETRIA NUCLEAR***

El análisis morfométrico de las células T se realiza en microfotografías electrónicas de infiltrados cutáneos; la sangre periférica y los ganglios linfáticos pueden ser estudiados de manera similar. El índice del contorno nuclear (ICN) mide el grado de indentación nuclear en función de la envoltura nuclear y el área del nuclear. El ICN se calcula dividiendo el perímetro por la raíz cuadrada del área. Se ha demostrado que las células linfoides con valores de ICN mayores o iguales a 11,5 sólo se encuentran en las lesiones cutáneas de pacientes con MF/SS y aquellos con valores de ICN mayores de 6,5 tienen mayor frecuencia de distribución en las lesiones de MF/SS<sup>116</sup>. McNutt y col <sup>117</sup> estudiaron morfométricamente biopsias cutáneas de 77 pacientes con dermatosis benignas, 16 con MF y 16 con sospecha de MF. Sugirieron que el ICN de 6,1 o mayor y al menos un 6% de las células con ICN de 9 o mayor eran los valores óptimos para discriminar entre infiltrados benignos y MF/SS. Utilizando estos criterios encontraron un 3% de falsos positivos entre las dermatosis benignas y un 50% de falsos negativos en MF precoz. Similares estudios también fueron realizados en el diagnóstico precoz de la afectación de ganglio y sangre periférica en MF y SS <sup>118</sup>. Sin embargo, no todos los trabajos realizados han utilizado los mismos criterios <sup>119</sup>.

Lessana-Leibowitch y col. 120 empleando como medidas el perímetro nuclear y el área de superficie, definen el IFN (índice de forma nuclear) y lo aplican al estudio de 19 enfermos sospechosos de padecer una MF con los siguientes resultados: 5 de 9 enfermos que desarrollaron una MF estaban clasificados correctamente (56% de sensibilidad), y los 10 enfermos que estaban considerados como benignos, se confirmaron, lo que indicaba un 100% de especificidad.

### ***CITOMETRIA DEL DNA***

La actividad genética y las función de una célula viene determinada por el DNA presente en su núcleo. Aunque dentro de una misma especie todos los núcleos celulares tienen la misma cantidad de DNA, que expresa el número de cromosomas, esta correlación no existe entre el contenido de DNA y la cantidad de cromosomas en las células tumorales. Por ello, la determinación directa del contenido de DNA puede ser un importante parámetro de malignidad. Si esto es la causa o el efecto de la transformación maligna aún no está claro.

Se emplean dos técnicas para determinar el DNA nuclear; la microespectrofotometría en extensión o en cortes de parafina y el flujo citométrico en suspensiones celulares. MICROESPECTROFOTOMETRIA. Se basa en la absorción de la luz del núcleo celular teñido; las preparaciones de piel o ganglio se fijan y se tiñen con una tinción cuantitativa específica del DNA, como es el Fielgen. La intensidad del color es proporcional al contenido de DNA. Esto se determina midiendo la absorción de la luz de las células teñidas con Fielgen con un espectrofotómetro y la distribución de los valores de DNA celular se despliega como un histograma.

Lutzner y col 38 emplearon este método para distinguir las variantes pequeña y grande de la célula de Sezary: la célula grande tiene valores de DNA tetraploide, y la pequeña valores diploides. Posteriormente se emplea esta técnica en el diagnóstico precoz de MF de piel y ganglios. Van Vloten y Willemze 119,121 aplican esta técnica a 430 preparaciones de infiltrados de piel de enfermos que clínica e histológicamente tenían una MF; obtienen un histograma con DNA anormal en 109 enfermos, de los que 102 desarrollan una MF. Los mismos autores también la aplican en improntas de ganglio de 47 enfermos con MF y SS; en 30 de ellos los resultados demuestran una

estrecha correlación con los resultados histológicos, mientras que en 17 existen discrepancias, en 8 de los 9 enfermos con SS existe afectación de los ganglios y en 4 de ellos existe un porcentaje muy alto de células tetraploides. En cambio, en los ganglios de los enfermos con MF existía una gran cantidad de células hipertetraploides y octaploides <sup>122</sup>.

**FLUJO CITOMETRICO.** La suspensión de células fluye a una alta velocidad a través de una región , donde señales ópticas y electrónicas se analizan y cuantifican, para lo que las células se tiñen con tintes fluorescentes. La suspensión de células se lee en un citofluorógrafo y los resultados se registran en un histograma, siendo el número de células extrapolado según la intensidad de la fluorescencia, representando el contenido relativo de DNA. Bunn y col.<sup>123</sup> estudian linfocitos sanguíneos y suspensiones de ganglios en 46 enfermos de MF y SS. En 34 de 46 enfermos demuestran células aneuploides, mientras que en 18 controles sanos o con dermatosis crónicas existía solamente células diploides. Encuentran además una correlación directa entre los resultados del flujo citométrico y anomalías cromosómicas detectadas por análisis citogenético de los mismos enfermos.

Lang-Wantzin y col. <sup>124</sup> estudian el flujo citométrico sobre suspensiones celulares de biopsias cutáneas y demuestran clones celulares hiperdiploides en 7 enfermos sospechosos de padecer una MF y que posteriormente demuestran que evolucionan como una MF. En el SS demuestran valores normales de DNA en fases de remisión y células aneuploides durante la fase activa de la enfermedad.

### **ANALISIS CITOGENETICO**

A medida que evoluciona una neoplasia maligna se desarrollan progresivamente subclones más anormales y biológicamente más malignos. La velocidad de división celular aumenta y se altera la mecánica de la mitosis, produciendo replicación cromosómica anormal.

Se han realizado estudios citogenéticos en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y tumores cutáneos de pacientes con LCCT mediante el cultivo de células con estimulación con fitohemaglutinina o sin ella, y aplicación de técnicas de bandas cromosómicas a las suspensiones resultantes. En un estudio de 36 pacientes con MF/SS se observó aneuploidia en el 85% de los ganglios y en el 64% de las muestras de sangre. La aneuploidia estaba presente con

frecuencia aún cuando no se observaban histológicamente células tumorales 125.

Más recientemente se han realizado estudios citogenéticos detallados en 41 pacientes con MF/SS en diferentes etapas. La correlación de resultados histológicos y citogenéticos demostró que las anomalías cromosómicas se detectaban frecuentemente antes que se evidenciaban los cambios morfológicos. Un 72% de las muestras de sangre periférica fueron citogenéticamente positivas mientras que sólo 49% fueron morfológicamente anormales, y en el ganglio linfático 80% fueron detectadas como anormales según el análisis del cariotipo en contraposición a sólo 45% detectadas por el estudio microscópico 84.

Por lo tanto, el análisis del cariotipo puede demostrar compromiso temprano de MF/SS, especialmente en órganos diferentes a la piel. Hay que señalar que este método requiere suspensiones celulares y que por lo tanto se presentan dificultades técnicas cuando se intentan estudios de infiltrados cutáneos, porque las células deben ser separadas del tejido conectivo. Otra desventaja es que requiere que las células anormales inicien la mitosis durante el periodo de prueba.

El análisis del cariotipo es más preciso que la citofotometría del DNA porque permite la identificación de cambios estructurales mucho más sutiles en los cromosomas. Y en comparación con la microscopía electrónica y citología de las células T, es la prueba más sensible para identificar el compromiso sanguíneo o ganglionar 84.

### **INMUNOFENOTIPIFICACION: ANTICUERPOS MONOCLONALES**

La aplicación de la nueva tecnología de los anticuerpos monoclonales ha venido a situarse como un útil complemento para el diagnóstico, clasificación y patogenia de los LCCT. Sin embargo, las expectativas en su empleo para diferenciar infiltrados malignos y benignos, así como en su capacidad de sustituir al diagnóstico histológico se han visto defraudadas.

Antes, los estudios utilizaban diferencias en los receptores de la membrana nuclear entre las células T y B que permitían su diferenciación en los infiltrados cutáneos 43. Después se demostraron células T en cortes de tejido mediante la formación de rosetas E 126 y por la reactividad con un antisuero específico de células T antihumano

utilizando una técnica de inmunoperoxidas indirecta <sup>127</sup>. Su diferente expresión de receptores Fc capaces de unirse a la IgM o IgG fué posteriormente usado para definir subgrupos de células T funcionalmente distintos <sup>41</sup>.

Sin embargo, con el desarrollo de la técnica del hibridoma ésta fué empleada para producir series de anticuerpos monoclonales OKT, que reconocían antígenos expresados en las células T a diferentes puntos en el desarrollo de la célula T normal y le aportaban distintas funciones <sup>128</sup>, <sup>129</sup>. A partir de estos estudios se elaboró un hipotético esquema de diferenciación de la célula T normal, donde los timocitos más inmaduros reaccionaban con los anticuerpos monoclonales OKT9 y/o OKT10 y posteriormente se desarrollaba una serie de adquisiciones y pérdidas de antígenos de superficie, representados por estos anticuerpos monoclonales, en el camino de su diferenciación hacia células T maduras helper o supresoras.

Posteriormente numerosos investigadores prepararon y comercializaron anticuerpos monoclonales con diferentes sistemas de nomenclatura para los mismos antígenos, lo que llevó a convocar una Reunión Internacional en 1982 para estandarizar una nomenclatura para designarlos, de la que nace la clasificación CD( grupos de diferenciación)<sup>130</sup>.

#### **DIFERENCIACION DE LA CELULA T NORMAL E INMUNOFENOTIPOS**

Las contribuciones de la investigación en este campo han proporcionado un modelo de diferenciación de la célula T normal<sup>131</sup> (Fig. 1). Los precursores de la célula T más tempranamente reconocibles en la médula ósea, los protimocitos, expresan TdT, antígenos HLA-Dr y CD7, detectable por los anticuerpos monoclonales 3A1, Leu9 y OKT16 <sup>132</sup>. Cd7 es el más precoz de los antígenos asociados a la célula T reconocibles actualmente <sup>131</sup>, <sup>133</sup>. Estos protimocitos TdT+, CD7+ migran al timo donde sufren un proceso de maduración bajo la influencia del epitelio tímico. Adquieren el receptor para las rosetas E CD2, detectable por los anticuerpos monoclonales OKT11, T11 y Leu5, y el antígeno CD5, detectable por los anticuerpos monoclonales OKT1, T1 y Leu1, convirtiéndose en una población de timocitos inmaduros. Estos timocitos inmaduros adquieren el antígeno citoplásmico CD3, detectable por los anticuerpos monoclonales OKT3, T3 y Leu4; el

antígeno CD1, detectable por los anticuerpos monoclonales OKT6,T6 y Leu6;y los antígenos CD4 y Cd8, detectables por los anticuerpos monoclonales OKT4,T4 y Leu3 y OKT8, T8 y Leu2, respectivamente, pasando a ser una población de timocitos comunes. La presencia de CD3 en el citoplasma del timocito antes de su expresión en la superficie celular es un hecho reconocido recientemente <sup>134</sup>.

Las poblaciones de protimocitos, timocitos inmaduros y comunes residen en la corteza. El timocito común pierde CD1, adquiere el antígeno Cd3 en la superficie de la membrana, y se diferencia en timocito maduro medular a través de dos vías : una población retiene CD4 y pierde CD8 mientras la otra población pierde CD4 y retiene CD8. Estas poblaciones celulares pierden el Tdt y el CD3 citoplásmico y periféricamente se convierten en subtipos de células T maduras helper/inductor (CD4+,CD8-) o supresor/citotóxico (CD4-,CD8+), respectivamente. El antígeno CD7, expresado a lo largo de la diferenciación de la célula T, se retiene en aproximadamente un 85% de las células T periféricas maduras <sup>135</sup>.

Las técnicas inmunofenotípicas tienen un valor complementario a la *histología rutinaria*, ayudando a mejorar el diagnóstico y clasificación de muchos linfomas cutáneos. Sin embargo, aún se carece de un *marcador inmunofenotípico útil para diferenciar infiltrados benignos o malignos de células T*, a diferencia del empleo de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas en los infiltrados de células B. Las más recientes investigaciones en este camino apuntan hacia el empleo de anticuerpos contra las regiones variables (V) de la cadena beta del receptor antigénico de la célula T (RCT). En infiltrados linfoides reactivos, estos anticuerpos reaccionan solamente con aislados linfocitos T, debido a que las regiones variables de una población celular T benigna son diferentes con cada célula <sup>136</sup>. Sin embargo, en un clon maligno de células T las regiones V son similares en todas las células , y ante la presencia del anticuerpo adecuado frente a esa región variable, se obtiene un marcaje fuertemente positivo <sup>137,138</sup>. Estos trabajos se encuentran con las limitaciones de la necesidad de disponer de anticuerpos monoclonales contra todas las posibles fracciones V de la cadena beta del RCT, y que un cierto número

de linfomas pueden derivar de linfocitos T con receptor gamma-delta o bien haber perdido dicho receptor 137,138.

Una gran cantidad de los linfomas cutáneos pueden ser correctamente clasificados empleando una batería de anticuerpos frente a antígenos asociados a las células T o B, empleando muestras histológicas procesadas rutinariamente, es decir, fijadas en formol. Así, el anticuerpo UCHL1 (CD45RO), que detecta un epítipo único del complejo antígeno común leucocitario, y/o el MT1 y DF-T1 (CD43) que también detectan el mismo antígeno, se encuentran en el 80%-90% de las neoplasias de células T de piel y ganglios<sup>139,140,141</sup>. Sin embargo, las limitaciones de estos anticuerpos radican en que ninguno de ellos es específico para los linfocitos T. CD45RO marca también subgrupos de macrófagos y linfocitos B y puede reaccionar con linfomas de células B 78-80. CD43 tiñe células mieloides además de linfocitos T, y se marca intensamente en neoplasias mieloides. Por tanto, hay que tener precaución y comparar con los marcajes de otros anticuerpos contra los linfocitos B y las células mieloides.

Más recientemente, se han desarrollado dos anticuerpos policlonales contra el antígeno purificado y sintético CD3 que reaccionan con linfocitos T de especímenes rutinarios y que no tienen reactividad cruzada con linfocitos B o macrófagos, marcando la mayoría de las neoplasias de células T <sup>142</sup>.

Otro anticuerpo monoclonal que ha sido empleado en secciones rutinarias es el betaF1, dirigido contra una fracción determinante de la cadena beta del receptor antigénico del linfocito T (RCT). Mientras que algunos autores lo consideran de utilidad en el diagnóstico de neoplasias T <sup>143</sup>, otros han presentado marcajes variables tanto en infiltrados de células T benignos o malignos <sup>144</sup>. Por otra parte, y sobre todo en estadios avanzados de MF/SS es posible una expresión aberrante frente a RCB beta o gamma y frecuentemente no se presenta marcaje frente a ninguno de los dos tipos de receptores <sup>145</sup>.

#### **CRITERIOS INMUNOFENOTÍPICOS ÚTILES EN INMUNODIAGNÓSTICO**

M/SS son neoplasias de células T periféricas, es decir, de células T en un estadio de diferenciación posttímico, y por tanto los antígenos TdT y CD1 son negativos.

Uno de los criterios más útiles en su inmunodiagnóstico de las neoplasias de células T es la *pérdida de uno o más antígenos Pan-T*. Ya que casi todas las células T de sangre periférica o tejidos linfoides expresan los antígenos Pan-T CD5, CD3, CD2 y aproximadamente un 70%-90% expresan CD7 <sup>135,146,147</sup>, la ausencia de uno o más de estos antígenos Pan-T en más del 50% de las células T de un infiltrado es altamente sugestiva de neoplasia T. Aproximadamente en dos tercios de los casos de MF en estadio de placa y SS, y en casi todos los casos de MF estadio tumoral o que afecte los ganglios linfáticos, se aprecia una pérdida de uno o más antígenos panT <sup>146,148</sup>. Sin embargo, casi todos los casos de MF en los primeros estadios y el SS presentan una falta del antígeno panT CD7 pero expresan CD2,CD5 y CD3. En contraste, en estadios tumorales de MF y su afectación en los ganglios linfáticos, generalmente siempre falta el antígeno CD7, pero también y en número variable, se pierden CD2,CD5 y CD3 <sup>145,148</sup>.

Una gran mayoría de las proliferaciones linfoides nodales o extranodales benignas están formadas por una mezcla de células T y B, constituyendo la población T entre el 40%-80% del total de la población y generalmente con una proporción CD4+/CD8+ de 2-3:1 <sup>147</sup>: Esto conduce a pensar que una proliferación linfoide compuesta enteramente por células T y especialmente conteniendo un predominio marcado de CD4+o CD8+ tiene grandes posibilidades de ser una neoplasia de células T. Pero este no es un criterio inmunodiagnóstico en sí mismo, ya que muchas proliferaciones linfoides benignas cutáneas están compuestas preferentemente por células T en las cuales el subgrupo Cd4 domina, o bien por una variedad de razones se pueden observar alteraciones cuantitativas en el número de células T CD4+ y CD8+ en sangre periférica y tejidos linfoides normales <sup>131</sup>.

La *expresión anómala de subgrupos antigénicos de células T* también se puede considerar de utilidad en el inmunodiagnóstico de neoplasias T. Ya que los antígenos CD4 y CD8 se expresan excluyéndose mutuamente en poblaciones de células T de sangre periférica y tejidos linfoides; y que también solamente en un pequeño número de dichas poblaciones de células T falta la expresión tanto de CD4 como de CD8 <sup>148</sup>, la presencia de proliferaciones de células T con expresión CD4+



CD8+ o CD4- CD8- es un criterio de proliferaciones neoplásicas de células T.

Sin embargo, más del 90% de los casos de MF en estadio de placa, el SS y la MF afectando a ganglios linfáticos expresan el fenotipo de célula T madura periférica subtipo helper (CD4+,CD8-),y tan solo algunos casos expresan los fenotipos CD4-CD8-, CD4-CD8+, o CD4-CD8-78, 149, 150 .

Antígenos de activación como T9, T10 y/o HLA-DR o de proliferación Ki-67 pueden también estar presentes en los estadios más evolucionados de la MF 131,150.

Entre los anticuerpos que reaccionan con la mayoría de las células T están el CD7, que lo hace con aproximadamente el 85% de los linfocitos T circulantes, tanto CD4 como CD8, y el anti-Leu-8 que reacciona con el 70% de los linfocitos T y principalmente con la subpoblación inductora (77) . Mientras que los primeros estudios realizados por Abel y Wood 151, 152 sugirieron que la falta de uno o de ambos marcadores era común en las lesiones malignas y muy raro en proliferaciones benignas; posteriores estudios no han venido a corroborar su utilidad, encontrando su falta con igual frecuencia tanto en infiltrados linfoides benignos como malignos 144,153,154.

Las expectativas que se presentaron al descubrirse la existencia de antígenos asociados a las células tumorales BE1 y BE2 se han visto defraudadas al comprobarse que no son específicos ni tan siquiera para las células T normales, y que se pueden ver en macrófagos, células endoteliales y linfocitos B normales o tumorales 119,155,156. BE2 reacciona con linfocitos tímicos y posttímicos incluso en procesos cutáneos benignos 156.

Existen otros marcadores antigénicos que distinguen dos subtipos dentro de los linfocitos CD4+. Unas células CD4+ actúan como "memoria" o (helper/inductoras) y son positivas para los antígenos CD29 (4B4) y CD45RO (UCLH1), pero negativas para CD45R (2H4). Otras células CD4 tienen el fenotipo recíproco (CD29-, CD45RO-, CD45R+) y actúan como novales o vírgenes y pueden inducir la supresión en reacciones inmunitarias<sup>157</sup> .

Estudios realizados en infiltrados cutáneos benignos muestran que en su mayoría presentan el fenotipo de células memoria (helper/inductoras)<sup>158</sup>. Similares hallazgos se han obtenido en lesiones sospechosas o estadios iniciales de MF. En contraste, en estadios avanzados la expresión es más variable. Algunos casos son negativos (o positivos) tanto para CD29 como para CD45R. Otros casos son negativos con CD29 y positivos con CD45R<sup>159</sup>. Se han aislado también células inductoras de la supresión CD4 CD45RA de los infiltrados linfoides acompañantes de las células tumorales, lo cual podría Significar una implicación de estas células en la regulación de la respuesta inmune<sup>160</sup>.

El reciente hallazgo inmunohistoquímico de la expresión de los anticuerpos HECA 452 y HML-1 en lesiones cutáneas inflamatoria y MF estadio placa pero no en inflamación extracutánea ni MF tomoral(no epidermotropas) ha venido a sustentar la hipótesis de que la piel constituye un compartimento linfoide con características propias (SALT)<sup>105-107</sup>.

### ***INMUNOGENOTIPIFICACION: REORDENAMIENTO GENETICO***

En 1983, Arnold y Col<sup>161</sup> emplean por primera vez técnicas de hibridacion del DNA que detectan la reordenación de los genes que codifican inmunoglobulinas, confirmando el diagnóstico de linfomas B en tumores de línea celular incierta y detectando poblaciones B clonales en tejidos linfomatosos de fenotipo incierto.

Así también, el estudio de los reordenamientos de los genes que codifican la síntesis del receptor antigénico del linfocito T (análisis genotípico) permite demostrar el carácter clonal de una proliferación linfoide T. Aunque el concepto de clonalidad implica que todas las células de una proliferación determinada provienen de un mismo clon y sugiere el carácter neoplásico de la misma, no debe considerarse siempre como sinónimo de malignidad. Diversos procesos dermatológicos benignos también han demostrado un carácter clonal<sup>162,163, 164</sup>.

El RCT es un heterodímero formado por dos subunidades(alfa/beta en el 95% o gamma/delta en el 2-5% de los linfocitos T normales). Cuando una célula pluripotencial inicia su diferenciación a linfocito

T, los segmentos genéticos del RLT sufren una recombinación genética, dando lugar a un gen del RCT funcional, lo que le permitirá el reconocimiento de un número prácticamente ilimitado de antígenos. El reordenamiento T consiste en la unión de fragmentos de DNA que se encuentran distantes en el cromosoma 7, de tal modo que se escogen unas determinadas fracciones constantes (C), variables (V) y de unión (J). En las cadenas beta y delta existen además fracciones de diversidad (D).

La detección de estos reordenamientos puede hacerse mediante la técnica del Southern Blot, utilizando unas endonucleasas bacterianas de restricción (generalmente Eco RI, BamHI y HindIII) y unas sondas radiactivas dirigidas específicamente contra ciertas fracciones del gen a estudiar. Las células que no han reordenado presentarán un "patrón de línea germinal" (LG). Si la población estudiada corresponde a una población monoclonal, en la que todas las células presentan idéntico reordenamiento, y por consiguiente los fragmentos de DNA obtenidos tras la digestión serán todos idénticos y al ser hibridados por la sonda utilizada excederán habitualmente el límite de 0.5-5% del total de DNA, dando lugar a la aparición de una o varias (reordenamiento de uno o los dos alelos) bandas accesorias (bandas reordenadas) 131,165,166.

Un reordenamiento clonal de la cadena beta del RCT ha podido ser demostrado en la sangre periférica del SS, estadios tumorales de MF y ganglios histológicamente afectados de MF y SS 167,168,169,170,171, 172,173. Sin embargo, la detección de clonalidad en los estadios iniciales de placa de la MF ha sido excepcional 173,174, 175. Aunque hay posibles explicaciones como la delección de los genes reordenados o la comigración de bandas germinales y reordenadas, parece más aceptado la posibilidad de que en estadios precoces las células de la MF sean policlonales o que si hay una población monoclonal, ésta no esté presente en más del 5% del total de la población, por lo que no puede ser detectado mediante el Southern Blot 166.

Hay que destacar la presencia de reordenamiento clonal en el 75% de los ganglios linfáticos que muestran tan sólo cambios dermopáticos en la microscopía convencional 167,176. Esto puede venir a apoyar estudios previos que indicaban la elevada frecuencia de la extensión extracutánea en la MF y el pronóstico desfavorable de la linfadenopatía

palpable en la MF independientemente de si hay afectación histológica evidente 85,111.

Los estudios de reordenamiento genético también han puesto en evidencia la validez del examen microscópico para las células de Sezary en sangre periférica de MF y SS. En una serie de 26 pacientes, Weiss y col<sup>168</sup> encontraron reordenamiento clonal en la sangre de un paciente sin células de Sezary evidentes y una configuración de línea germinal en dos casos con 3-4% de células circulantes. En general, los resultados de sangre periférica obtenidos en pacientes afectados de MF son variables, pero en general se ha detectado población monoclonal entre el 3% y 20% de los casos estudiados, generalmente en forma de lesiones múltiples, con porcentajes de células atípicas circulantes entre 0% y 15% <sup>167-173</sup>. Curiosamente, Bendelac y col. <sup>177</sup> no pudieron encontrar reordenamiento para el gen de la cadena beta del RCT en un paciente con un 67% de células atípicas circulantes, aunque si evidenció reordenamiento en la piel.

Algunos estudios han mostrado reordenamiento de los genes de la cadena gamma <sup>167,178</sup> y alfa <sup>179</sup>, siendo de utilidad en aquellos casos con ausencia de reordenamiento beta <sup>178</sup>. Pero estos resultados deben ser interpretados adecuadamente dado que la región variable gamma es mucho más limitada que la beta y no es difícil confundir la detección de varios clones con el mismo reordenamiento con una proliferación monoclonal <sup>166</sup>. Además, el reordenamiento gamma/delta no es exclusivo de la serie T y ha sido también observado en proliferaciones linfoides B malignas <sup>180</sup>.

Recientemente, la introducción de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para amplificar selectivamente la región de los genes de la cadena del RCT, ha venido a representar un avance en la sensibilidad del proceso, así como en su mayor rapidez, permitiendo además su empleo en muestras previamente procesadas rutinariamente <sup>181</sup>.

#### CITOGENETICA MOLECULAR

Se han descrito en ciertos casos de LCCT alteraciones clonales en el cromosoma 7, en el cual reside el gen de la cadena beta del RCT <sup>125,182</sup>.

Aunque el análisis del cariotipo sea un posible indicador diagnóstico muy sensible, no hay que descartar que las alteraciones cromosómicas sean más bien un fenómeno secundario 12.

## **TRATAMIENTO**

Hasta la actualidad, no existe un único tratamiento curativo para la MF/SS. Hay que ofrecer un aumento en la expectativas de vida así como una mejora de su calidad. De ahí la importancia de la famosa frase de Pinkus : - "Do not say 'Can I diagnose MF?'- rather say 'Must I diagnose MF?'". (No digas: ¿Puedo diagnosticarlo de MF? sino ¿Debo diagnosticarlo de MF?). Ante esto, no debemos olvidar que se trata de linfomas de bajo grado, con un tiempo de evolución generalmente largo.

La elección del tratamiento dependerá principalmente del estadio evolutivo de la enfermedad. Se puede observar una tendencia al empleo de terapéuticas más agresivas en América y elecciones más paliativas en Europa. No hay que olvidar que una gran proporción de pacientes son ancianos, y que con más frecuencia pueden fallecer por los efectos secundarios de entusiastas terapéuticas agresivas 57.

Los actuales terapéuticas tópicos incluyen la mostaza nitrogenada, la radioterapia con baño de electrones y la fotoquimioterapia (PUVA) o fototerapia (UVB).

### **-TRATAMIENTO TOPICO**

#### **MOSTAZA NITROGENADA TOPICA**

Van Scott y col 183 comunicaron los primeros resultados favorables mediante el uso de pincelaciones de la superficie corporal con solución acuosa de mecloretamina para el tratamiento del LCCT. Precisamente uno de sus efectos secundarios, la alta frecuencia con que inducen hipersensibilidad retardada (hasta un 50% sufren dermatitis de contacto irritativa o alérgica) 51 ha sido avocado como uno de los dos posibles mecanismos de acción , junto al efecto citotóxico sobre la célula neoplásica. Sin embargo, es difícil valorar este hecho porque precisamente la disminución de la inmunidad retardada frente a alérgenos cutáneos se indica como un marcador de enfermedad avanzada 103 .

Vonderheid y col <sup>184</sup> comparando su experiencia de 10 años empleando mostaza nitrogenada en 243 pacientes y los resultados del grupo de Stanford mediante baño de electrones no apreciaban diferentes porcentajes de supervivencia a los 5 años, que eran del 85,75,42 y 50% según se tratara de placas limitadas, generalizadas, tumores o eritrodermia.

Dos recientes estudios <sup>185,186</sup> con un elevado número de enfermos, 123 y 331 respectivamente; y largo tiempo de seguimiento, han evaluado sus resultados con especial referencia a las remisiones a largo plazo, y al riesgo en el desarrollo de neoplasias secundarias. Destacan que, aunque en un reducido porcentaje situado alrededor del 11%, e independientemente del tiempo de la terapéutica de mantenimiento, obtienen remisión de la enfermedad por periodos de más de 8 años, lo que implica la posibilidad de curación. Por otra parte, hallan una incidencia de 2 a 8 veces mayor de epitelomas basocelulares y espinocelulares, de enfermedad de Hodgkin y de carcinoma de colon <sup>186</sup>. El porcentaje de remisiones completas (RC) oscila entre el 39% <sup>185</sup> y el 67% <sup>186</sup>, y según estadios ( del 51% al 80% para T1, 26%-62% para T2, 0%-36% para T3 y 22%-42% para T4). Estas diferencias en los índices de RC son atribuidas por Vanderheid y col <sup>186</sup> al empleo de otros tratamiento adicionales en pacientes con respuestas parciales o intolerancia al tratamiento.

#### **CARBUSTINA (BCNU)**

Esta nitrosourea, que no presenta reacciones cruzadas con la mostaza nitrogenada, fué introducida como tratamiento tópico alternativo en aquellos paciente con LCCT alérgicos a la mecloretamina <sup>187, 188</sup>. Al igual que ésta, se aplica tópicamente por toda la superficie corporal bien en forma de solución hidroalcohólica o en pomada, pero su tratamiento no puede ser prolongado por el alto índice de supresión medular por absorción percutánea (30%), viendose limitado si la dosis total es menor de 600 mgr. Otros efectos secundarios incluyen irritación cutánea, telangiectasias e hiperpigmentación. El índice de remisión completa es mayor del 75% en los primeros estadios de la enfermedad, pero no está completamente establecido el beneficio a largo plazo .

### **FOTOQUIMIOTERAPIA(PUVA)**

Esta terapéutica conlleva la ingestión de 8-metoxipsoralén , una furocumarina, y la irradiación cutánea con UVA (320 a 390 nm). Los psoralenos se activan con la luz y se unen covalentemente al DNA nuclear de los linfocitos. Esto inhibe la síntesis de DNA, suprime la división celular y puede ser directamente tóxico. También la PUVA puede actuar inhibiendo indirectamente la producción de citoquinas por los queratinocitos<sup>189</sup>. Ya que tan sólo un 60% de la radiación alcanza la dermis y menos de un 1% el tejido subcutáneo <sup>190</sup>, su utilidad se ve limitada a lesiones con escasa infiltración, donde los resultados obtenidos indican más de un 90% de respuestas favorables<sup>191,192,193,194</sup> aunque los porcentajes de recidiva son variables, incluso a pesar de continuar con terapéutica de mantenimiento.

### **FOTOTERAPIA (UVB)**

A pesar de los pocos estudios que se disponen sobre el tratamiento mediante fototerapia UVB en la fases no infiltrativas <sup>195,196</sup>, estos indican unos porcentajes de remisión completa que entre 61% y 71%, aunque están pendientes de posteriores estudios que evalúen la duración de las remisiones.

Aunque el mecanismo de acción de la fototerapia UVB permanece desconocido, *recientemente se ha demostrado que la UVB disminuye la capacidad presentadora de antígenos de las células de Langerhans, aumenta la producción de interleuquina 1 y 6 por los queratinocitos, y del factor de necrosis tumoral* <sup>196</sup>.

### **RADIOTERAPIA**

Las lesiones cutáneas de MF son muy sensibles al efecto de las radiaciones ionizantes.

Radiación corporal total con electrones. La introducción de un método de emisión de dosis uniforme de electrones de alta energía,(3 a 4 mev), que permite la radiación de toda la superficie corporal cutánea con relativo riesgo de toxicidad sistémica, supuso un gran avance en el tratamiento de estos linfomas. Las pautas de tratamiento con dosis fraccionadas de 200 rads dos veces por semana son mejor toleradas que las de 400 rads una vez por semana<sup>197</sup> .

Hoppe y col<sup>198</sup> aportaron la experiencia de la Universidad de Stanford durante más de dos décadas. En general, la posibilidad de una respuesta completa inicial y la persistencia de esta curación dependen de la extensión de las lesiones y de la dosis total de radiación administrada. Para enfermos con lesiones pretumorales, dosis relativamente bajas, de menos de 200 rads, determinan la desaparición de las lesiones en un 56% de los pacientes frente a un 97% cuando la dosis es de 300 rads. Hasta un 40% de los casos con manifestaciones cutáneas precoces pueden permanecer libres de lesiones de forma indefinida, lo que supondría un potencial curativo con la radiación corporal total con altas dosis de electrones.

Esta frecuencia de aclaramiento inicial ha sido confirmada por otros trabajos <sup>199,200,201</sup>, aunque una mayoría encuentran porcentajes más bajos de permanencia libre de lesiones. Por otra parte, no todos los grupos están a favor de altas dosis, y prefieren administrar dosis más bajas y repetirlas cuando sea necesario <sup>200</sup>.

Algunos grupos han combinado la radiación corporal total con electrones con la radiación de la masa de electrones, mostrando resultados favorables en enfermos antes del desarrollo de tumores cutáneos o de que exista evidencia de afectación ganglionar <sup>202</sup>.

Radiación de campo local. Este tipo de radioterapia se ha mostrado útil en el tratamiento de placas gruesas o tumores, o de lesiones localizadas en áreas de difícil acceso para otras terapéuticas (cuero cabelludo, párpados, mucosas, palmas y plantas) <sup>203</sup>. Aunque se ha sugerido que puede llegar a tener potencial curativo en aquellos casos con afectación de menos del 25% de la superficie corporal, Griem y col <sup>204</sup> encontraron menor efectividad que la irradiación corporal total en cuanto a supervivencia total y periodo libre de enfermedad.

#### **TERAPEUTICA TOPICA COMBINADA**

La administración de mecloretamina tópica <sup>205</sup> o fotoquimioterapia (PUVA)<sup>206</sup> tras la irradiación corporal con electrones han sido empleados para intentar prolongar los periodos de remisión de la enfermedad.



## **INMUNOTERAPIA TOPICA**

Aunque la producción de una hipersensibilidad retardada tras la aplicación de antígenos tales como BCG, NH<sub>2</sub>, DNCB, PPD se ha revelado capaz de inducir remisiones completas, a veces por periodos prolongados, no está claro el papel de la inmunoterapia tópica en el manejo rutinario de pacientes con LCCT 207 .

## **-TRATAMIENTO SISTEMICO**

### **RETINOIDES**

El empleo de retinoides, generalmente a dosis de 1-2 mgr/kg/día, ha tenido resultados variables<sup>208, 209</sup> . En pacientes con MF/SS en fases iniciales muestra remisiones, aunque no parece que estas sean muy prolongadas, la progresión de la enfermedad es habitual tras su retirada. En cambio su empleo combinado con fotoquimioterapia <sup>210</sup> , irradiación corporal con electrones<sup>211</sup> o interferones <sup>212</sup> parece sumar sinérgicamente sus propiedades sin aumentar sustancialmente su toxicidad.

El mecanismo de acción de los retinoides podría estar relacionado con sus propiedades de modulador de las funciones celulares y modificador de la inmunidad y de la expresión genética <sup>208</sup>.

### **INTERFERON**

El interferón leucocitario humano recombinante alfa 2a se ha mostrado de utilidad en el tratamiento como agente único de LCCT en estadios avanzados que se han mostrado refractarios a otros tratamientos o en estadios iniciales <sup>213,214,215,216</sup>. Con dosis variables, en pautas ascendentes de hasta 18 o 36 millones UI intramusculares /día <sup>214,216</sup> o 50 millones UI/3 veces por semana <sup>213</sup> o hasta 100 millones/semana <sup>215</sup> se han logrado remisiones objetivas entre el 45% y el 75%. También ha sido empleada la pauta intralesional (1 millón UI/ 3 veces por semana) en estadios iniciales <sup>217</sup>. Los efectos secundarios vistos con mayor frecuencia son los flu-like y una de las razones más comunes, junto con la leucopenia, de reducción de la dosis o suspensión temporal. Prometedores resultados, de hasta un 80% de remisiones completas, están siendo obtenidos con la terapia combinada de interferón-alfa 2a y fotoquimioterapia (PUVA)<sup>218</sup>.

También el interferón recombinante alfa-2B (Intrón A) se ha mostrado de interés en el control de la MF 219,221 . 5 de los 6 pacientes con MF en estadio de placas obtuvieron mejoría clínica de las lesiones con dosis de 1 millón /3 veces por semana intralesional<sup>219</sup>. Estos 5 pacientes continuaron tratamiento con 5 millones IM /3 veces por semana, aunque cuando cesó dicho tratamiento tan sólo un caso había mostrado blanqueamiento total de sus lesiones. En cuanto a sus efectos secundarios, no se encontraron diferencias significativas. entre la terapia intralesional y la intramuscular <sup>219</sup>. También dosis entre 2 y 5 millones UI cubcutáneas o IM han sido empleadas con utilidad en estadios más avanzados de la enfermedad <sup>220, 221</sup>.

Un reciente estudio piloto ha mostrado que la combinación de interferón alfa 2B a dosis bajas y los retinoides obtuvo respuesta objetiva en 4 de los 7 pacientes con LCCT en diferentes estadios <sup>222</sup>.

El mecanismo de acción del interferón en el LCCT es aún meramente especulativo : acción antiproliferativa, supresión de la blastogénesis del linfocito, e incremento de la citotoxicidad de células T y NK. Además aumenta la expresión de ciertos antígenos de superficie como la , y la producción de IL-2 <sup>214</sup>.

#### **QUIMIOTERAPIA SISTEMA**

Winkler y Bunn <sup>223</sup> revisaron recientemente la experiencia existente en la literatura sobre el empleo de citostáticos, solos o combinados, para el tratamiento del LCCT en estadio avanzada. En general la respuesta objetiva con el empleo de un único citostático era similar a la obtenida en los linfoma no-Hodgkin, en un porcentaje del 60%-70%. Los agentes más empleados son la ciclofosfamida, clorambucil y metrotexate, con remisiones completas en un 20-25% de los casos, y con una duración menor de 6 meses.

Los resultados obtenidos con distintos regímenes de poliquimioterapia (MOPP, COP, COP-BLEO, CHOP, CP) aunque menos comentados, parecen conseguir un 80% de mejoría con un 35% de remisiones, que sin embargo, no son duraderas <sup>223</sup>.

En una búsqueda de sustancias citotóxicas que actuaran de forma selectiva sobre los linfocitos T, se emplearon el tirolene <sup>224</sup>, el menos tóxico de estos agentes, aunque ineficaz en el tratamiento de los LCCT, y la 2-deoxcoformicina <sup>225</sup> , potente inhibidor del enzima adenosina deaminasa, con demostrada toxicidad sobre las células tumorales del

LCCT; sin embargo sus importantes efectos secundarios han limitado su utilidad.

La introducción de la ciclosporina A, un potente inmunosupresor, para el tratamiento de varias enfermedades dermatológicas de etiopatogenia posiblemente inmune, ha conducido al empleo de esta droga (5-25 mgr/kg/día) en más de una docena de casos de MF o SS 226 . Todos los pacientes presentaban enfermedad avanzada resistente a otras terapias. La respuesta inicial fue rápida, con mejoría en los síntomas, especialmente el prurito. En algunos casos, incluso hubo reducción en el tamaños de tumores cutáneos y adenopatías. Sin embargo, en todos los casos excepto uno 227 , la mejoría clínica fué transitoria, y los pacientes presentaron un rápido deterioro de su enfermedad.

#### **LEUCOFERESIS**

Desde que en 1974 Edelson introdujera la leucoféresis en el tratamiento del SS, algunos estudios realizados con posterioridad han mostrado su utilidad, especialmente como terapéutica coadyuvante y en aquellos casos con células atípicas circulantes 228,229, 230.

#### **FOTOFORESIS EXTRACORPOREA**

Esta nueva modalidad, que se se basa en el tratamiento extracorpóreo de la sangre con PUVA, fué empleada en 1987 por Edelson 231, mostrando una desaparición de las lesiones en el 80% de los enfermos con LCCT en forma eritrodérmica. Los resultados obtenidos desde entonces le convierten en una prometedora terapéutica en el LCCT 232 .

#### **ANTICUERPOS MONOCLONALES**

El empleo de anticuerpos monoclonales anticélulas T en el LCCT se ha visto limitado por varias razones:1) falta de especificidad frente a las células neoplásicas, 2) heterogeneidad fenotípica con la consiguiente necesidad de una mezcla de anticuerpos monoclonales 3) potenciales reacciones anafilácticas o enfermedad del suero, 4) desarrollo de anticuerpos neutralizantes,5) modulación antigénica por las células tumorales , o 6) inadecuada penetración en las lesiones

cutáneas 57. Además de estas razones, los resultados obtenidos tan sólo mostraban mejoría transitoria 207.

#### **OTROS MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLOGICA**

En un intento por aumentar o recuperar los mecanismos antitumorales del organismo, agentes inmunoestimulantes como el levamisole o el factor transfer o suero antilinfocítico (globulina antitimocito equina) han sido administrados en el tratamiento del LCCT. Su incierta efectividad y efectos secundarios limitaron su empleo 207.

## **OTROS LTP NO MF/SS**

Representan un grupo de tumores de células T periféricas, es decir, postímicas, excluyéndose de este grupo la MF/SS por ser un grupo de clara entidad y comportamiento propio.

Los estudios realizados hasta el momento sobre este grupo denominado como linfomas T periféricos, son limitados, y además difíciles de comparar por las diferentes terminologías y clasificaciones empleadas 16,17,19-34,233,234,235,236,237,238. Sin embargo, todos los estudios coinciden en que los LTP incluyen un grupo de enfermos muy heterogéneos, con diversidad de expresión clínica, morfológica e inmunológica, que suelen tener un comportamiento muy agresivo.

### **CLINICA**

Los LTP suponen entre el 5%-20% de todos los LNH, y su incidencia parece ir en aumento 19,23,237,239. Suelen aparecer en adultos y ancianos, estando la edad media alrededor de la 6ª década 16,19-24. Se han descrito casos desde los 4 años 240 hasta por encima de 90 años 28.

Su expresión cutánea es frecuente, alrededor del 20%, y oscila según series entre un 12%-50% 19-28,28, 243,237,238. Alrededor de la mitad de los casos la afectación cutánea supone la manifestación inicial.

Las lesiones cutáneas de los LTP son enormemente variables, pudiendo aparecer como placas eczematosas, lesiones papulosas, o tuberosas, aunque suele manifestarse más frecuentemente en forma de nódulos o placas que se ulceran con facilidad.

Más de la mitad de los casos están en estadios III/IV en el momento del diagnóstico y presentan síntomas B. La afectación extraganglionar es frecuente, sobre todo la de médula ósea (20%-80%) 243,245,19,21,24,28,241, pleuro-pulmonar (12%) 16,19,24,18,138, hepática (7%) 28,237 y tracto superior de las vías digestiva y aérea (2-4%) 19,24,28,238, tomando la forma clínica de granuloma de la línea media.

Aunque hay algunas opiniones discordantes 21,244,242, en general, los LTP se consideran de mal pronóstico con una supervivencia media situada alrededor de 12 meses<sup>19-24,28,245</sup>.

La mayoría de los autores acepta que la edad avanzada, la presencia de síntomas B, los estadios avanzados, el alto índice proliferativo (Ki-67>60%) y, en piel, la ausencia de CD30<sup>243</sup>, son marcadores de mal pronóstico. El tipo histológico o el fenotipo inmunológico no parecer estar en correlación con su pronóstico .

Entre el 10% y el 30% de los casos se han descrito procesos autoinmunes, dermatológicos o linfoproliferativos previos, aunque algunos autores han incluido en estas cifras procesos como la granulomatosis linfomatoide o la linfadenopatía angioinmunoblástica, que hoy se consideran auténticos LTP 19,21,24,28,243,245.

## **HISTOLOGIA**

Aunque con las peculiaridades propias de cada tipo, y la enorme variabilidad dependiendo del observador 26,244, el campo observado y el momento evolutivo, en general, todos los LTP tienen una serie de rasgos comunes, como son: la presencia de un gran polimorfismo celular atípico, que muestra un espectro amplio de morfologías y diámetros; el presentar un crecimiento difuso, no cohesivo, con abundancia de células plasmáticas, macrófagos o eosinófilos entremezclados; la tendencia a una disposición perivascular de las células atípicas, que frecuentemente se encuentran infiltrando las paredes de los vasos. Además suelen encontrarse vénulas postcapilares prominentes y una compartimentalización en nidos.

## **INMUNOFENOTIPO**

Gracias a la inmunohistoquímica se ha podido definir el término de LTP. En general, todos los casos presentan fenotipo T postímico (TdT y CD1 negativos), con mayor o menor grado de activación (CD25, CD30, DR, OKT9).

Este grupo de linfomas es por otra parte, de inmunofenotipos muy heterogéneos. Aunque el fenotipo T puede ser rigurosamente normal, es frecuente la pérdida de antígenos Pan-T (>60%). Los que más frecuentemente se pierden son CD7 y CD5, seguidos del CD3 y CD2. Otro de los rasgos inmunofenotípicos es la presencia de subtipos de linfocitos T variables. Aunque más del 70% de los LTP son CD4+/CD8-, y el resto se reparten entre CD4+/CD8+, CD4-/CD8-, y CD4-/CD8+, representando este último alrededor de un 10% de los casos 19,21,24,150,166 245.

La gran mayoría de las células CD4+ de los LTP son de fenotipo CDw29/CD45R-, es decir, cooperadoras de la inducción o memoria 159,166.

El empleo reciente de anticuerpos contra ciertas fracciones variables V de la cadena beta del receptor del linfocito T RCT puede significar la primera prueba inmunohistoquímica de clonalidad. Sin embargo, esta limitada por la necesidad de obtener anticuerpos monoclonales contra todas las fracciones V de la cadena beta del RCT, y porque un número de linfomas pueden derivar de linfocitos T con receptor gamma-delta o pueden haberlo perdido 137,138 246.

## **INMUNOGENOTIPO**

Los estudios de reordenamiento genético han permitido por una lado, la demostración de la clonalidad, y por otro, la confirmación de línea celular T tanto en procesos conocidos como linfomas T, como en otros considerados hasta entonces de origen histiocítico o incierto.

Como era de esperar, en la gran mayoría de los LTP se ha podido demostrar poblaciones clonales de linfocitos T 131,169,171,173,247. Sin embargo, en algunos casos no se ha podido demostrar reordenamiento beta y en otros se han encontrado reordenamientos gamma-delta 246,248. Pero el reordenamiento gamma debe ser valorado cuidadosamente ya que, dado que la región variable gamma es mucho más limitada que la beta, la detección de bandas germinales puede indicar la existencia de varios clones con el mismo reordenamiento, y no una proliferación monoclonal 166. Por otra parte, se han encontrado reordenamientos gamma en el seno de linfomas B 131.

Entre un 5%-10% de estos LTP presentan reordenamiento del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina <sup>248</sup>. Inicialmente se pensó que el reordenamiento de cadenas ligeras era específico de los linfomas B. Sin embargo, existen varios casos publicados de LTP con reordenamiento T y de cadenas ligeras <sup>249</sup>.

La misma técnica ha sido utilizada para detectar DNA viral (Epstein-Barr o HTLV-1) clonal en el seno del LTP, lo que indica que el genoma vírico se incluyó en el seno del linfocito T antes de su transformación maligna, y plantea posibilidades etiopatogénicas interesantes <sup>250, 251</sup>.

Hasta el momento actual se han realizado pocos estudios cromosómicos en LTP. En más del 50% de los casos se han descrito anomalías en diversos cromosomas. La posibilidad de que estas aberraciones esten en relación con la actividad de oncogenes debe aún ser valorada <sup>252</sup>.

La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa abre nuevas perspectivas en el estudio de los LTP, tanto para detectar poblaciones clonales por debajo del límite de sensibilidad del Southern Blot, como para amplificar translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que estuvieran asociadas con activación de oncogenes o para detectar DNA viral en el seno de muestras tisulares.

La existencia de entidades clínico-patológicas bien definidas dentro de este grupo de LTP hace necesario una revisión de las mismas.

### ***LEUCEMIA/LINFOMA DE CELULAS T DEL ADULTO***

La leucemia/linfoma de células T del adulto (/LTA) es uno de los linfoma T periféricos que tiene entidad propia para ser individualizado. Fué descrita por Takatsuki en 1982 como un proceso linfoproliferativo casi siempre leucémico, de comienzo en adultos, con frecuente afectación cutánea, que afectaba a pacientes del sudoeste de Japón <sup>253</sup>.

Poco antes se había descrito la presencia de HTLV-1 en las células leucémicas de un "LCCT" de evolución rápida <sup>254</sup>. El mismo virus se ha encontrado después en pacientes procedentes del occidente <sup>255</sup>.



Clinicamente suele presentar un comienzo rápido, lesiones cutáneas rápidamente progresivas, con hipercalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina, hipercalcemia, y ocasionalmente, lesiones osteolíticas. Además suele existir linfocitosis con células atípicas.

Las lesiones cutáneas pueden ser tanto lesiones eczematosas o placas indistinguibles de la MF, como pápulas, nódulos o tumores. Puede existir una linfadenopatía periférica entre el 20%-50% de los casos, con frecuente afectación mediastínica, retroperitoneal, de médula ósea, pulmonar, leptomenígea, hepática o esplénica 256.

Histológicamente, presenta un infiltrado compuesto por células con cromatina condensada y núcleo muy irregular, dividido en distintos lóbulos. La imagen en piel puede ser indistinguible de la de la MF, incluso con microabscesos de Pautrier.

El inmunofenotipo puede ser también indistinguible de la MF, pero tienen una mayor tendencia a la pérdida del marcador Pan-T CD7 y a expresar marcadores de activación (CD25, CD71, CD30 y DR) 150. Aunque las células T son de fenotipo helperCD4, son capaces de inhibir in vitro la producción de inmunoglobulinas inducida por mitógenos sobre linfocitos B.

El reordenamiento genético ha demostrado proliferaciones clonales T en lesiones de L/LTA 166, así como integración clonal de provirus de HTLV-1 en el genoma de las células malignas, sugiriendo un papel causal de este virus en el proceso 257.

### ***LINFOMA LINFOEPITELIOIDE DE LENNERT***

En 1968 Lennert describió una variante del linfoma de Hodgkin con un alto contenido de células epitelioides, pero escasa cantidad de células de Reed-Stenberg y mitosis. Posteriormente, este mismo autor propuso el término de linfoma linfopitelioma, siendo incluido ya entre los linfomas no Hodgkin 258. El epónimo de "linfoma de Lennert" fue introducido por Dorfman y Warnke 259.

La controversia inicial se estableció sobre si debía o no individualizarse del linfoma de Hodgkin, o sobre si era o no distinto de la linfadenopatía angioinmunoblástica.

Primeramente se estableció su origen T, dado el predominio de dichas células en el infiltrado <sup>260</sup>. Posteriormente, estudios citogenéticos y de reordenamiento genético acabaron por demostrar que se trataba de LTP <sup>261</sup>.

El cuadro clínico que predomina es la presencia de una linfadenopatía cervical en una mujer de edad media o avanzada. Sin embargo en algunas series la mayor incidencia se encuentra en los varones. La afectación sistémica suele ser leve <sup>262,263</sup>.

La afectación cutánea es infrecuente. No está descrita en algunas series <sup>263</sup>, y se encuentra entre el 15-27% de los casos de Lennert y col <sup>264</sup> y Kim y col. <sup>262</sup>, respectivamente. Algunos casos esporádicos con afectación cutánea también han sido publicados <sup>265</sup>.

Aunque las inmunoglobulinas séricas suelen estar normales o hay un discreto aumento policlonal, también se han descrito casos con hipergammaglobulinemia monoclonal <sup>262</sup>. No se ha hallado positividad para el HTLV-1.

Histológicamente la piel muestra una epidermis conservada y un infiltrado cutáneo que puede ocupar todo el espesor de la dermis y llegar a tejido celular subcutáneo, remediando la imagen histológica ganglionar. El hallazgo más prominente es la presencia de racimos de células epitelioides grandes (bien aisladas o en sábana) entremezcladas con un infiltrado polimorfo de linfocitos pequeños con núcleo redondeado o irregular, cromatina gruesa y citoplasma escaso; otras células de tamaño medio, núcleo redondo, cromatina fina y nucleolo pequeño, y con inmunoblastos. Pueden verse células estenbergoides en pequeña cantidad, eosinófilos y células plasmáticas. Las mitosis son infrecuentes.

Puede plantearse un difícil diagnóstico diferencial con el linfoma de Hodgkin, aunque la escasa o nula existencia de células de Reed-Stenberg, la mayor prominencia de células epitelioides y la atipia de los linfocitos que se entremezclan con éstas, nos deben llevar a

excluirle. También con la linfadenopatía angioinmunoblástica, aunque esta última cuenta con la presencia de folículos "consumidos", formados solo por células dendríticas reticulares, o incluso sábanas de estas células, una proliferación vascular mucho más prominente, menor prominencia de las células epitelioides, mayor cantidad de eosinófilos y células plasmáticas, un material eosinófilo amorfo y la hipergammaglobulinemia policlonal 263.

La existencia de afectación cutánea puede llevar a confusión con granulomas infecciosos(ocasionalmente aparecen en el infiltrado células gigantes tipo Langhans y no es rara la presencia de serología con títulos altos contra toxoplasma). En el ganglio, la linfadenitis por toxoplasma muestra una hiperplasia reactiva con distensión focal de los nodos por células monocitoides, ausente en este linfoma, pero en la piel estos criterios se pierden 262,263.

### ***LINFADENOPATIA ANGIOINMUNOBLASTICA***

La linfadenopatía angioinmunoblástica (LAI) fué descrita inicialmente por diversos autores bajo diferentes denominaciones ( linfogranulomatosis X, enfermedad inmunodisplásica, linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, linfadenopatía inmunoblástica), en un intento de expresar la existencia de una reacción inmune anómala de significado incierto 266,267,268.

Posteriormente se empezaron a publicar casos sobre los que podrían aparecer linfomas de alto grado, descritos como sarcoma inmunoblástico, linfoma inmunoblástico, linfoma con características plasmocitoides o incluso linfoma anaplásico de células grandes 269 .

Casi simultáneamente, Shinoyama y col.<sup>270</sup> y Watanabe y col.<sup>271</sup> expresaron que la LAI no era más que una forma de LTP, y propusieron la denominación de linfoma T-LAI-like. Para ellos se trataba además de un linfoma de células maduras CD8+. Sin embargo, Namikawa y col.<sup>272</sup> expresan que es un proceso de células predominantemente T inductoras, aunque con una proporción variable de células CD8.

Se han demostrado alteraciones cromosómicas clonales <sup>273</sup> y reordenamientos monoclonales de cadenas beta y gamma-T, así como de

cadenas pesadas de inmunoglobulinas <sup>274</sup>, lo que indica que este proceso no parece ser simplemente una reacción inmune anómala, sino que , en la mayoría de los casos, se trata de una verdadero LTP.

Son tres los patrones que definen a la LAI: uno clínico ( más frecuentemente en ancianos, y de forma brusca o insidiosa, la aparición de pérdida de peso, fiebre, astenia, artralgias, hepatoesplenomegalia, adenopatías generalizadas y afectación cutánea con o sin prurito); otro analítico ( hipergammaglobulinemia policlonal y anemia hemolítica Coomb +); y un tercero histológico (borramiento de la arquitectuta normal del ganglio, gran proliferación de vénulas endoteliales, con patrón arborizante, depósitos de material eosinófilo amorfo PAS+, aparición de centros germinales "consumidos", constituídos por células reticulares dendríticas proliferantes y una proporción variable de inmunoblastos, células plasmáticas o sus precursores, células epitelioides (planteándose el diagnóstico diferencial con el linfoma linfoepiteliode si son muy abundantes) y linfocitos atípicos.

En el tejido cutáneo pueden encontrarse una proliferación de vénulas endoteliales, con un infiltrado de similares características, y depósito de material eosinófilo <sup>266-9,275</sup>.

### ***GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE***

En 1972, Liebow y col.<sup>276</sup> describieron una nueva entidad denominada granulomatosis linfomatoide. Los casos descritos tenían una expresión multisistémica severa, predominantemente en pulmones, riñón y sistema nervioso central y se caracterizaban por un infiltrado granulomatoso y linfohistiocitario atípico angiocéntrico y angiodestructivo.

Se trata de un proceso relativamente raro, del que hasta el momento actual han sido publicados unos 300 casos en la literatura <sup>277,278, 279</sup>.

Muestra un evidente predominio en varones, y las edades de presentación están entre la 5 y 6 décadas, aunque se han descrito casos hasta en la adolescencia.

Aunque la enfermedad afecta en primer lugar a los pulmones, la afectación cutánea (40%-50%) es la segunda más frecuente y puede ser la manifestación inicial en hasta un 20% de los casos. Las lesiones se presentan como máculo-pápulas eritematosas, placas con atrofia epidérmica o nódulos que pueden ulcerarse en superficie. Se distribuyen tanto de forma generalizada como localizada, más frecuentemente en miembros inferiores. La sintomatología puede estar ausente o ser dolorosas o pruriginosas 280.

Los datos de laboratorio muestran tanto leucocitosis como leucopenia, hipergammaglobulinemia policlonal y anergia cutánea. La velocidad de sedimentación suele permanecer normal.

Histológicamente, se observa una epidermis generalmente intacta, aunque se puede observar una exocitosis de células atípicas en los casos con ulceración. En la dermis, el infiltrado se distribuye de modo perivascular, con áreas de necrosis. Sin embargo, cuando afecta hasta hipodermis, llega a perder el patrón perivascular. Ocasionalmente puede encontrarse una verdadera vasculitis, con necrosis fibrinoide de la pared vascular 281,282.

Inicialmente, las primeras publicaciones situaban nosológicamente este proceso intermedio entre inflamatorio y neoplásico y que entre un 10-15% evolucionaban a un linfoma franco 276,277. Posteriormente Fauci 279, en un trabajo prospectivo posterior comunicó una evolución a linfoma en la mitad de sus casos.

Ya en 1977 Israel y col.<sup>283</sup> habían expresado la idea de que la GL debía ser considerada como un linfoma. Sin embargo no fue generalizadamente aceptada hasta el trabajo de Colbi y Carrington en 1982 284.

El empleo de técnicas inmunohistoquímicas ha permitido conocer que se trata de un proceso linfoproliferativo de células T maduras, generalmente inductoras, con cierto grado de activación 19,282,285. El análisis genotípico de este proceso también ha encontrado la presencia de poblaciones clonales de linfocitos T 286.

Al igual que otros LTP, se ha postulado la existencia de una relación entre la GL y el virus de Epstein-Barr y el HTLV-1, y se ha relacionado con distintos tipos de inmunosupresión 287, 288,289.

Esta enfermedad ha mostrado una pobre respuesta a cualquiera de los tratamientos empleados. La mortalidad a los 5 años del diagnóstico es del 70%, siendo la causa de muerte más frecuente la pulmonar, seguida de la sepsis. La supervivencia media estimada por las series más largas es de 14 meses.

Se consideran signos de mal pronóstico la afectación pulmonar bilateral, el alto porcentaje de células atípicas en el infiltrado y la imposibilidad de alcanzar la remisión completa inicial. La existencia de lesiones cutáneas no altera su evolución .

### ***GRANULOMA MALIGNO DE LA LINEA MEDIA***

El granuloma maligno de la línea media (GLM), inicialmente descrito por McBryde en 1987 290 , es un cuadro clínico caracterizado por lesiones necrotizantes y ulcerativas, progresivas, que afectan a la vía aérea superior.

La gran cantidad de denominaciones que ha recibido (enfermedad idiopática destructiva de la línea media, reticulosis polimorfa de la línea media, granuloma gangraenescens, granuloma letal o incurable de la línea media, letalis prurilesionelles, rinosinusitis necrosante,...) venían a expresar el gran desconocimiento sobre este proceso 294.

El linfoma de la cavidad nasal es una entidad relativamente rara, que supone entre el 0.3% y el 1.7% de todos los linfomas no Hodgkin 291. Entre los LTP, la afectación de la línea aérea superior supone alrededor del 4% de los casos 19, 21, 23, 24, 28, 237,238.

Gracias a estudios de inmunohistoquímica se ha podido demostrar que muchos de los GLM no son sino LTP 292,293,294,295 especialmente los que se originan en cavidad nasal. Los de comienzo a nivel del anillo de Waldeyer son predominantemente B 296.

## **LINFOMA ANAPLASICO DE CELULAS GRANDES Ki 1**

El más recientemente incluido en el grupo de LTP es el linfoma anaplásico de células grandes Ki1+(LACG). Esta entidad fué identificada en el ganglio linfático por Stein y col 297. Kadin y col 298 describieron poco después un linfoma Ki1+ con afectación cutánea y ganglionar en adolescentes. Ahora se halla incluido en la clasificación de Kiel modificada 27.

El diagnóstico se basa en un marcaje masivo con CD30 de las células del infiltrado y un patrón histológico ganglionar consistente en un engrosamiento y fibrosis de la cápsula, esclerosis generalizada y en banda del ganglio, con conservación parcial de la arquitectura en algunas zonas y un infiltrado por células anaplásicas que pueden tomar un patrón trabecular o intrasinusoidal 299,300,301,302.

Este linfoma tien dos picos máximos de presentación según la edad: uno en adolescentes y otro entre la 6ª y 7ª décadas, y una predilección por el sexo masculino. La afectación extranodal es frecuente, entre el 25%-50% y no raramente la piel constituye el síntoma de presentación 298-302,303,304.

Los LACG cutáneos pueden aparecer primaria o secundariamente a LACG ganglionares u otros linfomas (principalmente micosis fungoide). Esto marca dos grupos de LACG cutáneos con diferente conducta biológica. Mientras que el grupo cutáneo secundario, así como en general los LACG ganglionares tienen mal pronóstico, con una supervivencia que no suele ser mayor de 1 años, los LACG cutáneos primarios tienden a permanecer confinados a la piel y la supervivencia es mucho mayor 243,299,300,302,305,306,307,308,309,310.

Se pueden establecer ciertos problemas diagnósticos cuando el LACG se presenta exclusivamente en la piel, ya que, junto a la característica inmunohistoquímica de su marcaje masivo de CD30, tan sólo la morfología celular puede ayudar en el diagnóstico ( células grandes, con núcleo de gran tamaño, a veces redondeado, pero más frecuentemente indentado o lobulado, con cromatina gruesa, y uno o más nucleolos prominentes; a veces multinucleadas, stenbergoideas o en

guirnalda; el citoplasma amplio, anfófilo, frecuentemente con área pálida paranuclear)<sup>243,300,305</sup>.

Aunque la gran mayoría de estos linfomas son de fenotipo y/o genotipo T, algunos casos son B o no T no B. Además de la presencia constante de CD30, suelen acompañarse de otros antígenos de activación y proliferación. No es infrecuente la pérdida de marcadores Pan-T <sup>299-301,303,311</sup>. Aunque suele tratarse de CD4+, se han publicado casos con predominio de CD8+ <sup>306,308,310,312</sup>.

Por tanto, se trataría de un proceso T-inductor activado, lo que explicaría la frecuente asociación de linfoma de Hodgkin, micosis fungoide, papulosis linfomatoide y LACG Ki1 <sup>313,314</sup>.

La relación entre la papulosis linfomatoide y el LACG es controvertida, porque las lesiones cutáneas pueden ser superponibles, la histología, inmunohistoquímica y el reordenamiento genético pueden ser similares, si no idénticos, y la papulosis linfomatoide puede progresar a un LACG. La diferencia fundamental puede venir dada por la presencia o ausencia de afectación ganglionar<sup>315</sup>.

Un cuadro descrito por Flynn y col <sup>316</sup> en 1982 denominado "Histiocitosis atípica regresiva", caracterizado clínicamente por lesiones nodulares que acababan ulcerándose en superficie y regresaban espontáneamente, tiende a incluirse en la actualidad en el espectro de la papulosis linfomatoide y el LACG Ki1 <sup>317,318,319,320</sup>.



## **OBJETIVOS**

I. El primer objetivo del que parte esta tesis es evaluar globalmente todo el conjunto de linfomas que derivan del linfocito T postímico (LTP).

1.- Establecer su frecuencia en el marco de los procesos dermatológicos.

2.- Determinar los patrones clínico-patológicos comunes e inusuales que pueden caracterizar a los diferentes linfomas que se incluyen en este grupo de LTP.

3.- Estudiar la presencia de alteraciones inmunológicas, virológicas o genéticas y discutir su posible relevancia como factores etiopatogénicos de los LTP.

4.- Caracterizar inmunofenotípicamente las poblaciones celulares presentes en tejido cutáneo, ganglionar y de sangre periférica, mediante una amplia batería de anticuerpos monoclonales.

5.- Detectar la extirpe y clonalidad de las células neoplásicas presentes en los LTP mediante el empleo del reordenamiento genético de la cadena beta del receptor del linfocito T.

6- Evaluar la utilidad del empleo sistematizado de los estudios de inmunofenotipificación y reordenamiento genético en el diagnóstico precoz de los LTP.

II. Establecer las posibles diferencias derivadas de los datos anteriormente citados, entre las entidades que se incluyen como LTP.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **3.1. PACIENTES**

Tras revisar los archivos del Servicio de Dermatología y Departamento de Anatomía Patológica del Hospital "12 de Octubre" desde 1973 hasta 1991, 67 pacientes con el diagnóstico de LTP fueron incluídos para estudio.

Los criterios de inclusión se establecieron a través de una conjunción de características clínico-histológicas, y en algunos casos gracias además a los datos inmunológicos.

Siguiendo la clasificación de Kiel modificada <sup>26,27</sup> de los 67 pacientes 56 pacientes presentaban una micosis fungoide, 3 pacientes un síndrome de Sezary, 3 pacientes un linfoma pleomórfico de células medianas o grandes, 1 paciente un linfoma de células grandes Ki1+, 2 pacientes una granulomatosis linfomatoide, 1 paciente un linfoma tipo linfadenopatía angioinmunoblástica y 1 paciente un linfoma tipo granuloma medio facial.

### **3.2. METODOS**

#### **3.2.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO**

1.- Historia clínica completa: se valoraron las siguientes variables : edad, sexo, antecedentes, tiempo de evolución de las lesiones y sintomatología acompañante.

2.- Exploración general ( adenopatías y territorios afectados, hepatoesplacnomegalia, otros).

3.- Exploración dermatológica:

\*Tipo de lesiones cutáneas: Máculas, pápulas o placas (infiltradas o no) y tumores.

\*Mapeo con la localización de las lesiones cutáneas.

4.- Hemograma, fórmula leucocitaria ( con recuento de linfocitos atípicos circulantes) y recuento de plaquetas.

5.- Bioquímica básica de sangre y orina.

6.- Espectro electroforético.

7.- Estudio inmunológico:

\*Inmunidad humoral: Inmunoglobulinas

\*Subpoblaciones celulares en sangre periférica

\*Estudios genéticos: Antígenos del sistema de histocompatibilidad (HLA y DR).

8.- Estudios virológicos: Serologías Epstein-Bar, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana.

9.- Estudios de extensión: radiológico simple de torax y abdomen, ecografía abdominal , scanner toraco-abdominal, biopsia de médula ósea.

10.- Estudios histológicos (microscopía óptica y electrónica)

12.- Estudios de inmunofenotipificación (anticuerpos monoclonales).

13.- Estudios de inmunogenotipificación ( reordenamiento genético).

14.- Clasificación clínico-patológica y estadiaje.

15.- Tratamientos.

16.- Evolución.

17.- Supervivencia.

### **3.2.2. ESTUDIOS INMUNOLOGICOS: I. HUMORAL, CELULAR Y SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN SANGRE PERIFERICA**

#### **- Muestras analizadas**

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron a partir de sangre completa por centrifugación en un gradiente de ficoll (Lymphoprep, Nyegaard, Noruega) a 600g durante 40 min a temperatura ambiente.

#### **-Estudios de función de los linfocitos T**

Los estudios de proliferación se llevaron acabo en RPMI 1640 con 1% de glutamina, 1% de antibiótico y 10% de FCS (Flow). Se utilizaron placas de plástico de 96 pocillos con fondo en U (Costar). Se ensayó la respuesta proliferativa de PBMC ( $8 \times 10^4$  células por pocillo) por triplicado utilizando diversos estímulos solubles (Tabla I). La incubación se realizó en estufa con humedad controlada, 5% de CO<sub>2</sub> y a 37°C durante 72 h. Posteriormente se evaluó la síntesis de DNA midiendo la incorporación de timidina tritiada (1microCi/pocillo, durante 18 h) en un contador de centelleo líquido LS 1801 (Beckman).

Los resultados se expresaron en cpm como valores medios de los triplicados.

**TABLA I:**  
**ESTIMULOS SOLUBLES UTILIZADOS EN ENSAYOS**  
**PROLIFERATIVOS EN LINFOCITOS EN SANGRE PERIFERICA**

Estimulo	Concentración o dilución	Origen
----------	-----------------------------	--------

Lectinas

PHA	1/100	DIFCO
ConA	10 micrg/ml	Sigma
PWA	1/200	Gibco

Interleuquinas

IL2r	10-40 UI/ml	Hoffman La Roche
------	-------------	------------------

MoAbs

OKT3 (CD3)	0.0012 microgr/ml	Ortho
Kolt2 (CD28)	1/60.000	K Sagawa

Antígenos

Enterotoxina A	1 ngr/ml	Serva, Paramus, NJ
Enterotoxina C1	1 ngr/ml	Serva

Ionóforos de calcio

Ionomicina	1 micrM	Calbiochem,
	San Diego,CA	

Esteres de forbol

PMA	1-10 ngr/ml	Sigma
-----	-------------	-------

**TABLA II:**  
**ESTUDIOS DE INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL.**

***Inmunidad humoral***

IgG, Ig M, Ig A, Ig E.

***Inmunidad celular linfocítica***

\*Respuesta a mitógenos:

CONTROLES

Control negativo

Acetato de formol mirístico (PMA)

INTERLEUCINAS

Interleucina 2 (IL-2)

ANTIGENOS

Enterotoxina A

Enterotoxina A + IL-2

Enterotoxina A + PMA

Enterotoxina C1

Enterotoxina C1 + IL-2

Enterotoxina C1 + PMA

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Anti-CD3 (OKT3)

OKT3+IL-2

OKT3+PMA

Anti-CD28 (KOLT2)

KOLT2+IL-2

KOLT2+PMA

KOLT2+OKT3

LECTINAS

Fitoheماغلوتينina (PHA)

PHA + IL-2

PHA + PMA

Concanavalina A (ConA)

ConA + IL-2

ConA + PMA

Pokeweed (PWM)

PWM + IL-2

PWM + PMA

IONOFOROS DE CALCIO

Ionomicina + PMA

\*Pruebas cutáneas:

(Respuesta global en mm a Tétanos, Difteria, Estreptococo C.,  
Tuberculina, Cándida, Thrichophyton y Proroeus)

**- Estudio de subpoblaciones linfocitarias: Citometría de flujo**

Se realizó el marcaje con anticuerpos monoclonales en sangre total por el sistema Q-Prep (Coulter). Las preparaciones se analizaron en un citómetro de flujo Epics C V, Coulter o Becton Dickinson, según se realizaran los estudios en el Servicio de Inmunología o de Inmunohematología del Hospital "12 de Octubre" de Madrid. Las células se seleccionaron por criterios de tamaño/complejidad para eliminar las no viables. Los resultados se representaban en histogramas de fluorescencia unidimensionales donde las abscisas representaban la intensidad de fluorescencia en una escala logarítmica en unidades arbitrarias frente a un número de células en unidades arbitrarias (ordenadas). Las células que presentaban intensidades de fluorescencia por encima del límite superior de la distribución del control negativo se consideraron positivas. La intensidad media de fluorescencia de las células positivas se calculó automáticamente. En algunos casos se cuantificó la diferente capacidad de unión de un Moab a células de un individuo (test) respecto a un control sano. Para ello se calcularon las intensidades de Fluorescencia Media del Moab, en una escala Lineal (FML test y FML sano), con un programa apropiado (Epics Cytologic software 2.01, Coulter). La relación entre ambas se expresa como fracción de fluorescencias media lineal (FFML) y representa el cociente FML test/FML sano.

Los monoanticuerpos utilizados se hallan detallados a continuación( tabla III). Además se detectó la presencia de subpoblaciones CD45RA y CDw29.



**TABLA III:**  
**SUBPOBLACIONES CELULARES POR CITOFUOROMETRIA%**

	CD (grupo de diferenciación)	Anticuerpo Monoclonal	Valor normal (90%)Adulto
<b>-Linfocitos:</b>			
Nº total por mm3	---	---	(900-3900)
T total + NK	CD2	T11	(81-91)
T maduros	CD3	OKT3	(63-77)
T maduros	CD3	Leu 4	(69-81)
T inductores	CD4	OKT4	(37-61)
T supresores	CD8	OKT8	(19-31)
T activados	CD25	RIL2	(1-11)
B maduros + T activados	---	DR	(9-19)
B maduros	CD21	OKB7	(6-16)
Natural Killer (NK)	CD57	Leu 7	(3-17)
T activados + NK	CD56	Leu 19	(15-35)
Con receptor para Ig G	CD16	Leu 11c	(7-23)
Con receptor para C3bi	CD11b	MO1	(1-35)
Control negativo	---	MslgG1	(<1)
Cociente CD4/CD8	---	---	(1,5-2,6)
<b>- Monocitos:</b>			
Nº total por mm3	---	---	(100-600)
Monocitos totales	CD14	OHM14	(>75)
CD4 positivos	OKT4	OKT4	(11-51)
Con receptor para C3bi	CD11b	MO1	(>53)
HLA-DR positivos	---	DR	(78-96)
Control negativo	---	Mslg1	(<1)

### 3.2.3. ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

#### A) MICROSCOPIA OPTICA

Una vez tomada la muestra por biopsia cutánea, ésta había sido fijada en formol al 10% e incluida en parafina con el método automático que se expone posteriormente.

Protocolo de inclusión automática de piezas: Se utilizó un procesador automático VIP de Ames, con el siguiente sistema de inclusión:

- 1.- Formol tamponado al 4%.....30'
- 2.- Formol tamponado al 4%.....30'
- 3.- Etanol de 70º.....30'
- 4.- Etanol de 96º.....30'
- 5.- Etanol de 96º.....30'
- 6.- Etanol absoluto.....45'
- 7.- Etanol absoluto.....45'
- 8.- Etanol absoluto.....45'
- 9.- Etanol absoluto.....45'
- 10.-Tolueno absoluto.....45'
- 11.-Tolueno absoluto.....45'
- 12.-Parafina.....60'
- 13.-Parafina.....90'
- 14.-Parafina.....90'

La parafina empleada fue PARAPLAST con un punto de fusión de 56-58º Celsius.

El aparato de inclusión mantiene una temperatura media de 37º excepto en las fases en parafina, en que ésta es de 59º. Dado que la regulación de temperatura es muy exacta y rápida, en ningún momento se sobrepasaron los 60º, con lo cual se asegura una adecuada conservación antigénica. El sistema realiza fases alternativas de vacío, lo que favorece el proceso. También en las fases de parafina se realiza vacío, facilitándose su penetración en la pieza.

Se realizan cortes de 4-5 micras que son teñidos con hematoxilina-eosina de modo convencional.

De las biopsias realizadas en pacientes con MF/SS se valoraron los parámetros cutáneos de: Invasión de epidermis, en células sueltas o formando microabscesos; afectación del epitelio folicular; presencia de mucinosis folicular, composición del infiltrado dérmico y distribución; presencia de mitosis. Detalle de otros patrones inusuales. De las biopsias realizadas en tejido cutáneo de pacientes con otros LTP se realizó una descripción detallada de sus características.

## **B) MICROSCOPIA ELECTRONICA**

Las muestras se procesaron según la siguiente técnica:

- Tallado en bloques de menos de 1 mm<sup>3</sup> y tras lavado rápido en fijador de Karnofsky se introducen en un recipiente con nuevo fijador durante 2-12 horas a 4° C.

- Se postfijan las muestras en tetraóxido de osmio al 2% y se deshidratan en concentraciones crecientes de alcohol. Posteriormente se pasan por propilenglicol y se incluyen en resina Epon 812 con los anhídridos dodecenil-succínico (DDSA) y metilnádico (MNA) como endurecedores y una amina terciaria, el 2-4-6 tridimetilamino -metilfenol (MNA) como catalizador de la reacción. Tanto los cortes de control de 1 micra de espesor como los ultrafinos de 60-100 nm se practicaron con un ultramicrotomo. La polimerización se realizó con acetato de uranilo en solución saturada y citrato de plomo.

La valoración de los resultados en pacientes con MF/SS se hizo en función de las características por ME de las células presentes, y determinación semicuantitativa del número de células dominantes.

### **3.2.4. ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO**

Las muestras cutáneas o ganglionares que se tomaron para estudio inmunohistoquímico fueron transportadas en suero fisiológico inmediatamente después de la toma al laboratorio de anatomía patológica y congeladas en nitrógeno líquido antes de transcurrida media hora. También esta técnica se realizó sobre muestras de material fijado en formol e incluido en parafina.

La evaluación de los resultados se hizo conjuntamente por el autor y el encargado de la inmunohistoquímica en nuestro hospital (Dr. Ballestín Carcavilla).

La valoración de los resultados se realizó aplicando la equivalencia: - (0%), +- (<5%), 1+ (5%-20%), 2+ (20%-50%), 3+ (50%-80%), 4+ (>80%). Se consideró pérdida de marcadores Pan-T cuando estos se hallaban presentes en menos del 50% de las células tumorales.

Las técnicas utilizadas se exponen posteriormente.

### **A) Preparación de los portaobjetos:**

Con objeto de facilitar la adherencia de las secciones a los portas se procede a tratarlas mediante un adhesivo tisular que no interfiera con las reacciones inmunohistoquímicas. Para ello se ha usado la gelatina crómica, la cual se prepara de la siguiente forma: en 100 ml. de agua destilada se disuelven 50 mg. de sulfato crómico-potásico (alumbre crómico), calentando sin llegar a la ebullición para favorecer la disolución, y posteriormente se añaden 0.5 gr. de gelatina y un cristal de timol como conservante. Los portaobjetos, limpios y desengrasados en etanol, se sumergen durante 5 minutos, dejándose secar después en estufa a 70 ° Celsius, pudiéndose conservar durante semanas si se protegen bien del polvo.

### **B) Obtención de las secciones:**

#### **B.1.- Material congelado:**

Extraído el material del nitrógeno líquido, se procede a realizar un bloque y cortarlo mediante un criotomo convencional (Ames) a -20 ° Celsius, en secciones de 8-9 micras, que son montadas sobre portas tratados con adhesivo tisular. Estos cortes se dejan a temperatura ambiente unos minutos para facilitar la adherencia, y seguidamente son fijados en acetona fría (- 20° Celsius) durante 10 minutos, lo cual produce una fijación suave y respetuosa con la mayoría de los antígenos. Después las secciones se dejan secar al aire y se guardan en refrigerador a 4-8 ° Celsius hasta el día siguiente.

Se realizan cortes en exceso por si es menester repetir alguna tinción, y no obstante, el bloque se vuelve a guardar en nitrógeno en previsión.

Una de las secciones se tiñe en el acto con hematoxilina-eosina convencional, al objeto de controlar la presencia de material representativo. Si no es así, se procede a profundizar el bloque , o si se congeló otro fragmento, se corta de forma similar.

#### **B.2: Material en parafina:**

Se obtienen secciones de 4-5 micras mediante un microtomo rotatorio convencional ( Reichert, Leitz), montándose sobre portaobjetos con adhesivo celular. Se dejan secar al aire y después permanecen de un día para otro en estufa seca a 37º Celsius, para favorecer la adherencia de la sección, no usándose temperaturas mayores para evitar daños antigénicos.

Una de las secciones se tiñe con hematoxilina-eosina convencional como control de presencia tumoral representativa.

#### **C) Tampones usados:**

C.1: Se ha utilizado como buffer o tampón el Fosfato Salino Tamponado ( Phosphate Buffered Saline: PBS), 0.01M, a pH 7.2 y preparado como sigue: a un litro de agua destilada se añade 1.48 gr. de fosfato sódico dibásico anhídrido, 0.43 gr. de fosfato potásico monobásico anhídrido, y 7.2 gr. de cloruro de sodio.

Tras cada nuevo elemento añadido se agita la disolución hasta conseguir que no quede poso, usando si es preciso un agitador magnético. Una vez preparado se comprueba el pH mediante pHmetro convencional, ajustando si es necesario.

La disolución así preparada se conserva en refrigerador hasta su uso, controlándose siempre el pH antes de utilizarse. El tiempo medio de vida es de un mes, aunque debido al gran volumen de trabajo se prepara cada 1-2 días.

C.2: En la preparación del cromógeno se ha utilizado como buffer TRIS, 0.05M a pH 7.6. Para ello, en un litro de agua destilada se disuelven 24.22 gr. de TRIS base (Trishidroximetil aminometano). De esta solución se toman 12 ml. que se mezclan con 19 ml. de ácido clorhídrico 0.1M y 19 ml. de agua destilada. El pH final debe de ser de 7.6, ajustándose si es preciso. Este buffer se guarda en refrigerador, tomándose idénticas precauciones de uso que con el PBS.

#### **D) Preparación del cromógeno:**

Dado que la enzima marcadora usada es la peroxidasa, utilizamos 3.3 diaminobenzidina tetrahidrocloreuro (DAB) como cromógeno, ya que su densidad y resistencia a los alcoholes y xilol (permitiendo la deshidratación y por ello el montaje permanente con mejor apreciación de la morfología), la hacen muy adecuada.

Se prepara en el momento de usarla porque su vida media es corta, disolviendo en 20 ml. de TRIS 0.5M a pH 7.6, 10 mg. de DAB (Sigma, St. Louis, MO, USA; D-5637), y añadiendo después 0.2 ml. de agua oxigenada al 1%. Se filtra y se pone sobre las secciones a teñir.

### **E) Técnica de inmunotinción:**

Se usa el método avidina-biotina-peroxidasa complex de Hsu, ligeramente modificado. Para ello se precisan los siguientes elementos:

1.- Suero normal (no inmune) de caballo ( Vector, Burlingame, CA, USA; BA-2000), a 1:50 en PBS, al objeto de disminuir las adherencias inespecíficas de inmunoglobulinas y evitar tinción de fondo.

2.- Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-Ig G de ratón preparado en caballo ( Vector, Burlingame, CA, USA; BA-2000) a 1:200, diluido en PBS con un 5% de suero no inmune de caballo. El anticuerpo viene en viales de 1.5 mg. de polvo liofilizado, que se reconstruye con 1 ml. de agua destilada.

3.- Complejo avidina-biotina-peroxidasa modificado. Este complejo se prepara 30 minutos antes, usando el Kit Vector Elite ( Vector, Burlingame, CA, USA; PK-6100), que consta de un vial de avidina -DH ( marcado como A) y un vial de peroxidasa biotinilada modificada ( marcado como B), diluyéndose en el mismo PBS a una concentración de 1:50 cada uno de los viales: por ejemplo, 100 lambdas de A y 100 lambdas de B en 5 ml. de PBS. Es importante dejar transcurrir 30 minutos tras la mezcla pues es necesario este tiempo para que se forme el complejo tridimensional activo.

### **F) Realización de la técnica en material congelado:**

1.- Las secciones se extraen del refrigerador y se dejan a t.a. durante 30 minutos, así como el resto del material (buffer,

anticuerpos) se dejan a t.a. al objeto de que la temperatura de reacción sea la ambiental, para la cual está reglada la técnica.

2.- Sobre el porta y alrededor de la sección se dibuja un círculo mediante el lápiz DakoPen (Dakopatts, Glostrup, Dinamarca; S-2002), que deja una lámina de un polímero plástico hidrófobo, que evita el desparramamiento de las soluciones por el porta, asegurando una cantidad adecuada y uniforme de reactivo sobre la sección.

3.- Las secciones se sitúan sobre cámara húmeda hasta el final del proceso.

4.- Hidratación con PBS, 10 minutos con 3 cambios. Tras ello se limpia cuidadosamente alrededor del círculo plástico con papel de filtro.

5.- Incubación con suero no inmune de caballo 20 minutos a t.a.

6.- Sin lavar, la sección se incuba con el anticuerpo apropiadamente diluido durante 1 hora a t.a.

7.- Lavado con PBS, 10 minutos con 3 cambios.

8.- Incubación con anticuerpo anti-ratón biotinilado, durante 30 minutos a t.a.

9.- Lavado con PBS, 10 minutos con tres cambios.

10.- Incubación con complejo avidina-biotina-peroxidasa modificado durante 30 minutos a t.a.

11.- Lavado con PBS, 10 minutos con tres cambios.

12.- Incubación con la solución cromógeno de DAB, 10 minutos a t.a., recién preparada.

13.- Lavado con PBS, 10 minutos con tres cambios.

14.- Contratinción nuclear con hematoxilina convencional muy suave. En nuestro medio es suficiente 2 minutos.

15.- Lavado abundante en agua corriente: 5 minutos, deshidratación en alcohol etílico creciente (70, 90 y absoluto), y aclarado en xilol absoluto, 5 minutos, cada paso.

16.- Montaje permanente en medio sintético: DPX (BDH Chemicals, Poole, Inglaterra; n- 36029).

### **G) Realización de la técnica en material en parafina:**

1.- Si las secciones estaban en estufa, sacarlas y dejarlas a t.a. así como el resto del material a usar.

2.- Dseparafinado en xilol absoluto, 15 minutos con 2 cambiosa mínimo.

3.- Hidratación en alcohol etílico decreciente ( absoluto, 90 y 70 grados), 5 minutos cada uno de los pasos.

4.- Marcaje con DacoPen alrededor de la sección ( según se explicó en la técnica en material congelado), y colocación en cámara húmeda.

5.- Inhibición de la peroxidasa endógena con agua oxigenada al 0.5% en metanol absoluto, durante 10 minutos. Esta solución deba prepararse en el acto.

6.- Lavado con PBS, 10 minutos con tres cambios.

7.- Incubación con suero normal de caballo, 20 minutos a t.a.

8.- Incubación con los anticuerpos primarios adecuadamente diluidos durante una hora a t.a.

9.- De aquí en adelante todos los pasos son similares a la técnica en material congelado, por lo que no lo describiremos.

En ambas técnicas es fundamental que una vez hidratadas las preparaciones *no se des sequen en ningún momento*, ya que esto altera totalmente las reacciones e invalida el resultado de éstas.

## **H) Anticuerpos monoclonales**

Los diversos Moabs utilizados en la inmunohistoquímica se detallan en las tablas IV y V.



**Tabla IV. Anticuerpos monoclonales utilizados.  
Material en fresco.**

Antígeno	Anticuerpo Monoclonal	Distribución del antígeno
<b>- <u>Células T:</u></b>		
CD1	Leu6(*)	C. Langerhans,timocitos
CD2	Leu5b(*)	Células T.
CD3	T3( )	Células T.
CD5	T1(/)	Células T.
CD7	T2(/)	Células T.
CD4	Leu 3a+3b(*)	Cél T inductoras,macróf
CD8	Leu2a(*)	Cél T supresoras.
<b>- <u>Activación/proliferación:</u></b>		
OKT9	DAKO TFR(/)	Receptor transferrina.
CD25	IL-2(+)	Receptor de IL-2.
CD30	BerH2(/)	Células T y B activadas.
HLA-DR	OKI-a(*)	HLA clase II.
Ki67	DAKO Ki67(/)	Células proliferantes.
<b>- <u>Células B:</u></b>		
CD19	Leu12(*)	Células B.
CD22	DAKO CD22(/)	Células B.
<b>- <u>S. Mononuclear fagocítico:</u></b>		
CD11b	OKM1(#)	Cél B, T, NK y macrófagos.
CD11c	LeuM5(*)	Macrófagos, cél dendríticas
CD15	LeuM1(*)	Granulocitos,monocitos

(\*): Becktan-Dickinson, S. José, California. (/): DAKO, Copenhagen, Dinamarca. (#): Ortho. ( ): Monosan, Uden, Holanda. (+): Janssen diagnóstico, Appeldorm, Holanda. (@): Eurodiagnóstico, Beerse, Bélgica.

**Tabla V: Anticuerpos monoclonales utilizados.  
Material en parafina**

Antígeno	Anticuerpo	Distribución del antígeno
<b>- <u>Células T:</u></b>		
CD45RO	UCLH 1 (/)	Células T, monocito
CD43	MT1 (@)	Células T, histiocito
CD3	CD3 Dako (/)	Células T
<b>- <u>Celulas B:</u></b>		
MB1	MB1(@)	Células B y T inmad.
MB2	MB2 (@)	Células B
CD20	L26 Dako (/)	Células B
<b>- <u>Activación:</u></b>		
MB3 (HLA-DR)	MB3 (@)	Cél. T y B activadas, Histiocitos
BerH2	BerH2 (/)	Cél. Ty B activadas
DAKO DR	DAKO DR (/)	Cadena DR-alfa
<b>- <u>S. Mononuclear-fagocítico:</u></b>		
CD15	Leu M1(*)	Granulocitos, Monocitos

(\*): Becktan-Dickinson, S. José, California. (/): DAKO, Copenhaghe,Dinamarca. (@): Eurodiagnóstico, Beerse, Bélgica.

### 3.2.5. REORDENAMIENTO GENETICO DE LA CADENA BETA DEL RECEPTOR DEL LINFOCITO T

Se tomaron muestras de piel y sangre periférica de pacientes con LTP. Las muestras obtenidas eran enviadas inmediatamente al laboratorio de inmunología. A continuación se refiere dicha técnica.

#### A) Tratamiento de las muestras: Extracción de DNA

- *Obtención de núcleos celulares a partir de biopsias de piel y ganglio:* Las biopsias obtenidas en PBS o solución salina fisiológica se procesan en el día, sumergiéndose en ácido cítrico 0.025 M en una proporción de 8 ml. por gramo de tejido. Se maceran y posteriormente se homogeneizan en un "potter" (para desgarrar completamente el tejido). El homogeneizado se filtra y la suspensión resultante se centrifuga a 3.000 rpm durante 10 minutos. El precipitado (suspensión nuclear) se lava con nuevo ácido cítrico y centrifuga, desechando el sobrenadante. Se obtiene así una suspensión altamente purificada de núcleos celulares que se someten a extracción de DNA según se explicará más adelante.

- *Obtención de linfocitos de sangre periférica:* Treinta ml. de sangre venosa periférica obtenida a vacío se mezclan con EDTA para evitar su coagulación y se someten al proceso de aislamiento añadiendo 6 ml. de sangre total sobre un lecho de 4 ml. de Lymphoprep (d= 1,077 gr/ml., Nyegaard, Noruega), y centrifugando a 1800 rpm durante 40 minutos. Los linfocitos se recogen de la interfase y después se lavan 3 veces con PBS. Así el "pellet" celular queda listo para la extracción de DNA.

Es necesario tener en cuenta que las células obtenidas por este método son todas las mononucleadas, es decir, linfocitos y monocitos. Por tanto, la pureza en linfocitos de nuestra preparación oscila entre un 85-90%.

- *Obtención de polimorfonucleares de sangre periférica:* Una vez centrifugada la sangre como se especificó anteriormente, se obtiene una distribución celular según gradiente de densidad. Sobre un lecho de eritrocitos queda el "buffy coat", fina capa que es donde se sitúan los

polimorfonucleares. Para purificar estas células de los eritrocitos adyacentes se utiliza SLR (Solución para Lisis de Rojos) que lisa selectivamente los eritrocitos para finalmente eliminarlos.

- *Extracción automática de DNA*: Las muestras previamente obtenidas se someten extracción de DNA en el Extractor Automático 340A (Applied Biosystems). Los procesos que tienen lugar en el interior del extractor se pueden resumir en:

Doble extracción con Fenol/cloroformo (1/) y una con Cloroformo/Isoamílico (24/1). Resuspensión de los DNAs extraídos en Tris 1mM/EDTA 0.1mM. Comprobación de la cantidad y pureza del DNA obtenido midiendo absorción a 260 y 280 nm.

## **B) Digestión de DNA genómico con endonucleasas de restricción**

Utilizamos las endonucleasas Eco-RI, Bam-HI y Hind-III (Amersham o Boehringer Mannheim). Se digieren 10 microgramos de DNA con 5 unidades enzimáticas/microgramo. La mezcla se incuba durante 18 horas a 37°C, añadiendo la cantidad total de la enzima en 3 tiempos. Posteriormente se añade EDTA para detener la actividad enzimática.

## **C) Electroforesis de DNA en geles de agarosa**

Los fragmentos de DNA obtenidos se someten a un campo eléctrico en un gel de agarosa al 0,7 %. La electroforesis dura unas 20 horas a 40 voltios. Como marcador de tamaño molecular de los fragmentos de DNA se utiliza DNA del fago lambda digerido por Hind-III.

## **D) Southern blot**

Una vez obtenidos los fragmentos de DNA generados por enzimas de restricción y ordenados según su tamaño molecular se realiza una transferencia de los DNAs a filtros de Nylon, cuyos principios básicos son los ya descritos <sup>172</sup>.

## **E) Obtención de sondas**

La sonda utilizada (JCbeta-Ti, cortesía de Tak W. Mak, Ontario, Cancer Institute) se prepara a partir de plásmidos vectores (pBR322, pBR328, pUC9, pUC12, pUC13, pS64, pS65, MP10 o pAT153) cultivando cepas de E. coli que contienen dichos plásmidos. Esta sonda codifica para el gen cbeta del receptor del linfocito T, por lo que se puede aparear tanto con el gen C beta 1 como con el C beta2.

#### **F) Marcaje radioactivo e hibridaciones**

Las sondas así obtenidas se ligan con ligasa del fago T4 para mejorar el rendimiento en la hibridación. A continuación se procede a su marcaje radioactivo por la técnica de "Nick Translation" utilizando  $^{32}\text{P}$  (dCTP+ dGTP) como fuente de material radioactivo.

Las sondas marcadas se hibridan a los distintos "blots" (papeles de nylon conjugados a fragmentos de DNA). las prehibridaciones (18 horas) e hibridaciones (40 horas) se llevan a cabo en una mezcla que contiene un 50% de formamida deionizada, 0.1% de solución "Denhart", 1% SDS, 5% de sulfato de dextrano, SSPE 5x y 200 microgr./ml. de ssDNA en la prehibridación y 250 microgr./ml. de ssDNA más 200 ng de sonda marcada.

#### **G) Autorradiografía y análisis de patrones**

Tras la hibridación, las membranas se lavan en condiciones de alta astringencia (60°C y concentraciones tónicas decrecientes), para que sólo permanezcan hibridados fragmentos de DNA con un 80% o más de homología con la sonda utilizada. Finalmente se obtiene una autorradiografía de corta y larga exposición en películas Kodak X-omat XAR 5.

Como marcador de tamaño molecular de los fragmentos se emplea en todos los casos DNA del fago lambda digerido con la endonucleasa de restricción Hind-III con lo cual, conociendo los cms. de migración de las distintas bandas (RFLPs = Fragmentos de DNA generados por enzimas de restricción = "Restriction Fragment Length Polymorphism") aparecidas en la autorradiografía, podremos conocer su tamaño molecular expresado en kilobases.

#### **H) Valoración de los reordenamientos**

Se realizan tablas de análisis multifactorial en las que se anota la identidad de los diferentes sujetos así como sus patrones de RFLPs obtenidos para cada uno de las combinaciones sonda/enzima.

En concreto, en el estudio de reordenamiento genético del receptor clonotípico del linfocito T lo que se busca es la desaparición de RFLPs del estado de línea germinal (no reordenado) y aparición de bandas reordenadas indicativas de monoclonalidad (de gran interés en el seguimiento de linfomas cutáneos de células T).

Cuando los distintos genes que codifican para la cadena beta del receptor del linfocito T se reorganizan (cosa que sólo sucede en las células que vayan a expresar este receptor: linfocitos T) cambia el patrón de restricción para las enzimas Eco-RI, Bam-HI y Hind-III. Es decir, con la pérdida de fragmentos de DNA y reensamblajes, pueden aparecer o desaparecer sitios de restricción, lo que va a poder detectarse por Southerblot ya que en estos individuos aparecerán bandas de diferente tamaño molecular a las que aparecían en línea germinal. Esto puede suceder para todas las enzimas o para algunas de ellas.

El límite de resolución de esta técnica es del 5%, esto es: cuando la presencia de un clon (un conjunto de células con el mismo patrón de reordenamiento de DNA) en sangre periférica, o en biopsia de ganglio o piel, supone un 5% o más del total de células de las que se extrajo el DNA, se va a observar un patrón clonal sobre fondo "germinal" (el resto de las células conservan la configuración primitiva del DNA). Por otra parte, cuando se analizen muestras de linfocitos (con una riqueza en linfocitos T de un 70%) se observará la pérdida del patrón germinal, y la aparición de un patrón difuso debido a la presencia de todos los clones posibles de linfocitos T del individuo en estudio (ninguno de ellos supondrá más de un 5% en condiciones normales y no se detectarán reordenamientos clonales).

### **3.2.6. CLASIFICACION Y ESTADIAJE**

Para la clasificación clínicopatológica y el estadiaje de los pacientes CON MF/SS se empleó el esquema propuesto por el Mycosis Fungoides Cooperative Group y National Cancer Institute <sup>115</sup> (tablas VI

y VII) y el sistema de estadiaje de otros LTP fué la de Ann Harbor para los linfomas (tabla VIII).

**TABLA VI: SISTEMA TNM PARA LA CLASIFICACION DE LOS LCCT 115**

<b>T (afectación cutánea)</b>	
T0	Lesiones clínica y/o histológicamente sugestivas.
T1	Placas , pápulas o lesiones eczematosas en <10% de la superficie corporal.
T2	Placas, pápulas o lesiones eczematosas en >10% de la superficie corporal.
T3	Tumores (uno o más).
T4	Eritrodermia generalizada.
<b>N (afectación ganglionar)</b>	
N0	Sin adenopatías palpables, sin afectación histológica.
N1	Adenopatías palpables, sin afectación histológica.
N2	Sin adenopatías palpables, con afectación histológica.
N3	Adenopatías palpables, con afectación histológica.
<b>M (afectación visceral)</b>	
M0	Ausencia de afectación visceral
M1	Afectación visceral (con confirmación histológica y especificación del órgano afecto.
<b>B (afectación de sangre periférica)</b>	
B0	Ausencia de células atípicas circulantes (<5%)
B1	Presencia de células atípicas circulantes (>5%)

**TABLA VII: CLASIFICACION DE LOS LCCT EN ESTADIOS**

Estadio	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	0-3	1

**TABLA VIII: CLASIFICACION-ESTADIAJE DE LH Y LNH**

Estadio	Definición
I	Afectación de una única región ganglionar (I) o de un único órgano extralinfático (IE).
II	Afectación de 2 o más regiones linfáticas en un mismo lado del diafragma(II), o afectación localizad de un órgano extralinfático y de uno o más regiones ganglionares en un mismo lado del diafragma (IIE).
III	Afectación de regiones linfáticas a Ambos lados del diafragma (III), que puede estar acompañada de afectación esplénica (IIIS), o por afectación localiza de un órgano extralinfático (IIIe), o ambos (IIISE).
IIII	Afectación limitada a estructuras linfáticas en abdomen superior, tales como ganglios esplénicos, celiacos, o portales , o cualquier combinación de ésto



- III2                    Afectación ganglionar inferior, como paraaórtica, iliaca, o mesentérica, con o sin afectación de ganglio esplénicos, celiacos o portales hepáticos.
- IV                     Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos o tejidos, con o sin afectación ganglionar asociada.

---

E= localización extralinfática, S= afectación esplénica. La presencia de fiebre, sudor nocturno, pérdida inexplicada del 10% de peso en los 6 meses previos se aplica la letra sufijo B. La letra A indica la ausencia de tales síntomas. Afectación documentada por biopsia del estadio IV se aplica los sufijos: médula ósea= M+; hígado =H+; pleura = P+; hueso = O+, piel y tejido subcutáneo =D+.

### **3.2.7. ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis estadístico de los principales resultados se llevó a cabo con el asesoramiento de María Ugalde Díez, de la División de Bioestadística del Hospital "12 de Octubre" de Madrid.

Para la evaluación estadística de los datos se aplicó la  $\chi^2$ . La corrección de Yates fue empleada cuando más de un dato era menor de 5.

## **RESULTADOS**

### **3.1. RESULTADOS CLINICOS**

#### **3.1.1. FRECUENCIA**

Entre los años 1976-1991 ambos inclusive, en el Servicio de Dermatología del Hospital "12 de Octubre" se atendieron 57.200 pacientes en consultas externas, de los cuales 67 fueron estudiados por un linfoma cutáneo de células T periféricas : **59 MF/SS y 8 otros LTP**. Esto supone una frecuencia de 117/100.000 pacientes dermatológicos revisados (83,9/100.000 MF/SS y 13,9/100.000 LTP no MF/SS) . (Sin embargo, 20 pacientes habían sido remitidos desde otra área hospitalaria de Madrid u otra provincia).

La incidencia según años se puede apreciar en la gráfica 1. Mientras que en 1976 se estudio 1 caso de LTP, en 1991 se estudiaron 17 (16 MF/SS y 1 LTP), mostrando una incidencia creciente.

#### **3.1.2. EDAD DE COMIENZO DE LA CLINICA**

La **edad media** de aparición de la clínica cutánea era de **59 años**. En el grupo de MF/SS se presentaron en unas edades que oscilaban entre los 17 y 89 años, con una edad media de 57 años. En el grupo de otros LTP no MF las edades oscilaban entre los 39 (caso nº 66) y 88 años (caso nº 63), con una edad media de 64 años (tabla 1).

#### **3.1.3 SEXO**

De los 67 pacientes con LTP, 41 eran **varones (61.19%)** y 26 mujeres (38.80%), con una relación V/M de 1.5:1. En el grupo de MF/SS eran 38 varones y 21 mujeres (1.7:1), y en otros LTP 3 eran varones y 5 mujeres (1:1.6) (tabla 1).

#### **3.1.4. TIEMPO DE EVOLUCION DE LAS LESIONES**

El tiempo transcurrido entre el comienzo de la enfermedad y el momento de consultarnos variaba dentro de amplios márgenes: en 7 casos menos de 3 meses ( nº 5,30,54,62,64,65 y 67) y en otros 2 casos 20 y 30 años de evolución (nº 7 y 39), con una **media de 7.9 años**.

Sin embargo en el grupo de LTP no MF/SS el tiempo medio transcurrido fué de tan sólo **3 meses**, mientras que en el grupo de MF/SS la media fue de **9 años** (tabla 1).

### **3.1.5. EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO**

La **edad media** del total de las pacientes en el momento del diagnóstico era de **60 años**, con unas **edades extremas** de **21 y 89 años**.

Según el sexo, los varones presentaban una edad media de 61 años, con unas edades extremas de 29 y 89 años; en las mujeres la edad media era de 60 años, oscilando sus edades extremas entre los 21 y 89 años.

Por décadas, en la 3ª década se presentaron 2 casos en la 3ª década, 9 casos en la 4ª, 6 casos en la 5ª, 10 casos en la 6ª, 19 casos en la 7ª, 11 casos en la 8ª y 10 casos en la 9ª. **El pico de máxima incidencia estaba en la 7ª década**, con un 28% de los pacientes, y entre las 6ª, 8ª y 9ª década se encontraban el 58% de los pacientes. Por tanto, entre los 50 y 89 años acudieron a consulta más del 86% de los pacientes. Ninguno de los pacientes consultados tenía menos de 20 años.

Según los dos grupos diagnósticos, en MF/SS la edad media era de 60 años (extremas 21-89 años), y por sexo, en varones era de 61 años y en mujeres de 59 años. El pico de máxima incidencia estaba en la 7ª década con un 27% de los pacientes., y entre los 50 y 89 años se encontraban el 74% de los pacientes.

En otros LTP, la edad media era de 64 años (extremas 38-89 años), y por sexo, una media de 59 años en varones y 67 en mujeres. El pico de máxima incidencia se situaba en la 7ª década, con un 37% de los pacientes; entre los 60 y 89 años acudieron el 75% de los pacientes (tabla 1 y gráfica 2).

### **3.1.6. LESIONES CUTANEAS**

Entre los pacientes con MF/SS el **64%** ( 38 pacientes) acudían tan sólo con **placas**, que cubrían más del 10% de la superficie corporal en el 68% de los casos (26 pacientes). En general, éstas eran de diámetros

variables, eritemato-parduzcas, con superficie variablemente descamativa. Algunas presentaban aspecto de pápulas liquenoides (caso nº 6), hiperpigmentación y atrofia (caso nº 7, que había sido sometido previamente a otras terapéuticas), telangiectasias y atrofia (caso nº 39), pústulas (caso nº 50, previamente descrito en detalle), o quistes epidérmicos (caso nº 8, también descrito previamente).

16 pacientes (27%) se presentaron con una **eritrodermia** generalizada que en ocasiones respetaban pequeños islotes de piel sana. Uno de los pacientes (caso nº 59) presentaba además una lesión tumoral.

Y en 5 pacientes (8.5%) se apreciaron lesiones **tumorales**, todos ellos además con lesiones en placas. Un paciente (caso nº 51), presentaba además de placas, lesiones nodulares, que fueron consideradas al estadiaje como lesiones tumorales.

Entre los pacientes con otros LTP no MF, las lesiones más frecuentes fueron las **tumorales**, en el 62% de los casos (5/8), correspondiendo a cuatro casos de LTP pleomórfico y anaplásico de células grandes, en forma de placas únicas tumorales de superficie ulcero-necrótica, y en un caso con la forma de granuloma de la línea media (caso nº 66), también como masa tumoral única. **Nódulos subcutáneos** fueron la forma de presentación en los dos casos con granulomatosis linfomatoide (25%), uno de los cuales se acompañaba además de **placas** (caso nº 64). Un caso con LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica (nº 67) presentaba lesiones cutáneas **máculo-papulosas**. (tabla 2).

### 3.1.7. LOCALIZACION

La localización más frecuentemente afecta en los casos con MF/SS fué el **tronco** en el 93% de los casos (54/59), seguida de las **extremidades** en el 81% (48/59), con predominio de las extremidades inferiores (44 casos) sobre las superiores (40 casos). En 7 casos se afectaba exclusivamente la región proximal de la e. superior, y en 15 casos la de la e. inferior. En 34 casos se encontraban afectas ambas extremidades y en 44 casos el tronco y alguna extremidad.

La **cara** presentaba lesiones en el **36%** de los casos (21/59), el **cuero cabelludo** en el **30%** (18/59), **palmas y plantas** en el **18%**(11/59) y las **uñas** en el **5%** (3/59). No se encontró afectación en las mucosas. Alopecia estaba presente en 5 pacientes (8.5% de los casos), difusa en todos ellos a excepción de estar localizada exclusivamente en cuero cabelludo en el caso nº 14; y motivada por MF en tres casos, en otro por SS (nº 58), y en otro por mucinosis folicular sin micosis fungoide (nº 8).

Entre los pacientes con otros LTP, la localización más frecuente fué también el tronco en el 62% de los casos (5/8), seguida de la extremidad inferior en el 25% (2/8), superior en el 12% (1/8). La cara también fué la localización en uno de los casos. Un caso presentó lesiones en tronco y extremidad superior simultáneamente (nº 64). (tabla 2).

### **3.1.8. SINTOMATOLOGIA**

Un **76%** (41/54) de los pacientes con MF/SS y un **14%** (1/7) de los pacientes con otros LTP presentaban **prurito**. La ausencia de dicha sintomatología local en 13 casos se presentó con más frecuencia en varones (11:2), oscilando sus edades entre los 29 y 66 años, aunque situándose en una edad media sin diferencias con el grupo que presentaba prurito. Un 46% (6/13) de los pacientes que no presentaron prurito se encontraban en el estadio I (placas en < del 10% de la superficie) .

El prurito fué el síntoma inicial, precediendo a la aparición de las lesiones cutánea, en 7 pacientes (12%) con MF/SS. En los tres casos con SS (nº 33,54 y 58), y en 4 pacientes con MF, dos con eritrodermia posterior (casos nº 14 y 18) y dos que desarrollaron placas (casos nº 43 y 50).

**Dolor localizado** en la lesiones cutáneas estuvo presente en el **71%** (5/7) de los pacientes con LTP no MF.

Mostaron **sintomatología general** un **15%** (7/46) de los pacientes con MF/SS ; mientras que se hallaba presente en un **57%** (4/7) de los pacientes con otros LTP. (tabal 2)

### 3.1.9. AFECTACION GANGLIONAR

En el momento del diagnóstico 24 (40%) de los 59 pacientes con MF/SS presentaban **adenopatías palpables**.

En más del 80% de los casos el número de territorios ganglionares era mayor de uno ( en 14 casos 2 territorios, en 5 casos 3 territorios, y en un caso (nº29) 4 territorios), estando afecto un sólo territorio ganglionar en 4 casos (nº 7,14,19,25). Las localizaciones más frecuentes eran las regiones axilares e inguinales (19 casos cada una), seguidas por las supraclaviculares y laterocervicales (5 casos cada una ) y la región laterocervical, en tres casos.

*Según el tipo de afectación cutánea*, se evidenciaron por orden decreciente: en un 83% (5/6) de los pacientes con lesiones tumorales, en un 69% (11/16) de los pacientes con eritrodermia, y en un 32% (8/24) de los pacientes con placas en más del 10% de la superficie corporal. No se apreciaron adenopatías palpables en ninguno de los casos con placas en <10% de la superficie (NS,  $p>0.05$ ).

*Por estadíos*, más del 90% (9/10) de pacientes en estadio IV presentaban adenopatías palpables en el momento del diagnóstico, un 61% (8/13) en estadio III, un 100% (7/7) en estadio II, y ninguno de los casos en estadio I (0/14).

En un 42% (10/24) de las adenopatías aumentadas a la exploración se evidenció **afectación específica** por la MF/SS, que representa un 17% del total de los pacientes. Tres casos correspondían a pacientes con lesiones de eritrodermia (3/16), otros tres con placas en más del 10% de la superficie corporal (3/24), y en cuatro casos con lesiones tumorales (4/16).

El porcentaje de adenopatías histológicamente positivas respecto a los casos de adenopatías palpables era, en función del tipo de afectación cutánea, en un 27% (3/11) de los casos con eritrodermia fueron histológicamente positivas, en un 80% (4/5) de los casos con tumores, y en un 43% (3/7) de los casos con placas en >10% superficie.

Con respecto a la totalidad de casos de MF/SS y en función del tipo de afectación cutánea, existían adenopatías histológicamente positivas en el 66% (4/6) de los pacientes con tumores, en el 19% (3/16) con eritrodermia, y en el 12.5% (3/24) con placas >10% superficie corporal.

En el grupo de pacientes con otros LTP, un 37% de los casos (3/8) presentaban evidencia de adenopatías en el momento del diagnóstico, y todos ellos fueron histológicamente compatibles con infiltración por su linfoma. En el caso nº 61, un LTP pleomórfico de células grandes, en el caso nº 65 un LTP tipo granulomatosis linfomatoide, y en el caso nº 67 un LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica. (tabla 2).

### **3.1.10. AFECTACION VISCERAL**

Ninguno de los pacientes con MF/SS presentaban evidencia de afectación visceral en el momento del diagnóstico, por los procedimientos diagnósticos anteriormente señalados en el material y métodos.

En 10 casos (nº14,19,28,29,33,37,50,54,56 y 58) se realizó punción-biopsia de médula ósea. En dos de los casos (nº 28 y 50) existía una eosinofilia, que se correspondía con una eosinofilia en s.p. entre el 28%-18% respectivamente, en otra paciente (caso nº 58) se evidenció infiltración de un 20% de células de Sezary en la evolución de su enfermedad 2 años después del diagnóstico; siendo los restantes estudiados normales.

En el grupo de pacientes con otros LTP no MF/SS, un 37.5% (3/8) mostraron evidencia de afectación visceral en el momento del diagnóstico. Un paciente con LTP tipo granulomatosis linfomatoide (nº 64), presentaba afectación hepática y de SNC. Otro paciente con granulomatosis linfomatoide (caso nº 65) presentaba invasión de muscular, pulmonar y de médula ósea. Un tercer paciente con LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica presentaba afectación de médula ósea. (tabla 2).

## **3.2. RESULTADOS ANALITICOS**



### 3.2.1. HEMOGRAMA Y RECuento

**Anemia** normocítica normocroma se hallaba en 3 (4.4%) de los 67 pacientes (casos nº 15, 62 y 63), con cifras que oscilaban entre 8 y 11.8 g/dl. de hemoglobina. Tan sólo en uno (1.6%) de los 59 pacientes del grupo MF/SS y en dos (25%) de los 8 pacientes con LTP no MF/SS.

**Leucocitosis** ( media de 14.221/mm<sup>3</sup> ) presentaban 14 (20.4%) de los 67 pacientes, con cifras que oscilaban entre los 11.300/mm<sup>3</sup> (caso nº 54) y 24.000/mm<sup>3</sup> (caso nº 58). Se hallaba en 12 (20.3%) de los 59 pacientes con MF/SS ( leucocitosis media de 14.142/mm<sup>3</sup>) y en 2 (25%) de los 8 pacientes con otros LTP (leucocitosis media de 14.700/mm<sup>3</sup>).

En 12 pacientes existían alteraciones en el recuento relativo de los linfocitos en sangre periférica, en un 17% (10/59) de los pacientes con MF/SS y en un 25% (2/8) de los pacientes con otros LTP no MF.

Linfopenia, con valores por debajo del 20% del conteo total, estaba presente en 10 de estos 12 casos; 8 de los cuales se acompañaban de elevación del porcentaje relativo de los neutrófilos por encima del 62% y 7 con elevación del valor absoluto de los leucocitos por encima de 10.800/mm<sup>3</sup>.

En 10 pacientes existían alteraciones en el valor de los neutrófilos en s.p., en un 17% (8/59) de los pacientes con MF/SS y en un 25% (2/8) de los pacientes con otros LTP.

**Neutrofilia** se hallaba presente en 9 de estos 10 casos, de los cuales 8 se acompañaban de un descenso en el valor relativo de los linfocitos. En un paciente con SS (caso nº 58), existía neutropenia acompañando a cifras elevadas de linfocitos y neutrófilos.

En un 20% (12/59) de los pacientes con MF/SS existía una **eosinofilia** en s.p, con unos valores relativos entre el 6% y 11 28% (12.8% de media) y unas cifras absolutas que oscilaban entre 232/mm<sup>3</sup> (caso nº 48) y 3.000/mm<sup>3</sup> (caso nº 34). En 6 casos se asociaba a un aumento en las cifras de leucocitos.

Las **plaquetas** se encontraron elevadas en dos (2.9%) de los 67 pacientes ( casos nº 26 y 48), con unos valores de 465 y 616/mm<sup>3</sup>.

La **velocidad de sedimentación (VSG)** excedía los valores normales en un **22.3%** de los 67 pacientes (15 pacientes), con un rango de elevación que oscilaba entre 22 y 104 mm/h ( media de 48 mm/h). En el grupo de pacientes con MF/SS la VSG estaba elevada en el 23.7% de los casos, con un rango de elevación entre 22 y 54 mm/h (media 39 mm/h). En el grupo de pacientes con otros LTP la VSG se elevó en el 50% de los casos, con un rango de elevación entre 26 y 105 mm/h (media 48 mm/h). (tabla 3).

El aumento de la VSG se presentaba en 7/22 pacientes en estadios T3 y T4 y tan sólo en 4/37 pacientes en estadios T1 y T2 (NS,  $p>0.05$ ).

### **3.2.2. CELULAS DE SEZARY CIRCULANTES**

En el **54%** (32/59) de los pacientes se detectaron células de Sezary **circulantes** en el momento del diagnóstico, con unas cifras que oscilaban entre el 1% y el 42% de los linfocitos (media 7.3%) (tabla 3). Estas células se hallaban presentes con mayor frecuencia en pacientes con lesiones tumorales T3 83% (5/6), seguidos de pacientes con eritrodermia T4 75% (12/16), placas en >10% de la superficie T2 42% (11/25) y en <10% superficie 33% (4/12) (NS,  $p>0.05$ ).

Por estadios, se hallaban, por orden decreciente de frecuencia en el 100% (2/2) del IIB, 80% (4/5) del IIA, 80% (8/10) del IV, 77% (10/13) del III, 33% (4/12) del IA, y 23% (4/17) del IB.

Con **más del 5% de células de Sezary circulantes** se presentaron un **24%** (14/59) de los pacientes de MF/SS. La mayor frecuencia se halló en pacientes con eritrodermia (37%) 6/16, seguidos de lesiones tumorales (33%) 2/6, placas en >10% de la superficie (20%) 5/25, y placas en <10% de la superficie (8%) 1/12 (NS,  $p>0.05$ ).

Por estadios, el más frecuentemente afecto con <5% de células Sezary fueron los pacientes en estadio IIA con un 60% de los casos

(3/5), IIB con un 50% (1/2), III con un 38% (5/13), IV con un 30% (3/10), IA con un 8.3%, y IB con un 5.8%.

### 3.2.3. **BIOQUIMICA BASICA**

Entre los parámetros de bioquímica general , destacaba la **elevación de la LDH** en el **25%** del total de 67 pacientes (17 casos). La cifra media del incremento era de 320 U/l, variando entre 241 U/l (casos nº 21 y 61) y 473 U/l (caso nº 49). Tan sólo en un paciente (nº 21) se asociaba con alteración de otros parámetros de la bioquímica hepática ( enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina) correspondiendo a una alteración secundaria a ingesta alcohólica. Tanto en los pacientes con MF/SS como con otros LTP se hallaba alterada en igual proporción.

El aumento de la LDH se producía en 8 de los 24 (25%) pacientes con MF/SS y adenopatías palpables, y en 7/35 (20%) de los pacientes sin evidencia de ellas (NS,p>0.05). En el grupo de pacientes con otros LTP, un 33% presentaron elevación de LDH en presencia de adenopatías (1/3) y un 20% en su ausencia (1/5).

Un incremento de las cifras de **enzimas hepáticas** (GOT,GPT,GGT) se encontró en el 11% de los casos ( 8/67 pacientes), en valores moderados que no excedían de 121 U/l para la GGT, 100 U/l para la GPT y 145 U/l para la GOT.

La **fosfatasa alcalina** se halló aumentada en 5 (8.9%) de los 67 casos, con una cifra media de elevación de 182 U/l, y un rango entre 131 U/l (caso nº 2) y 304 U/l (caso nº 21).

Las cifras de **lípidos** en sangre ( triglicéridos TG/ colesterol Cl) estaban alteradas en 11 de los pacientes (16%). Los trigliceridos elevados en 5 pacientes, oscilando entre 186 mg/dl (caso nº 25) y 357 mg/dl (caso nº 33), con una media de 242 mg/dl; y el colesterol elevado en 7 pacientes, oscilando entre 237 mg/dl (caso nº 5) y 332 mg/dl (caso nº 7), con una cifra media elevada de 277 mg/dl.

La **creatinina** se encontraba elevada en 6 (8.9%) de los 67 pacientes, en general de forma discreta, con valores cercanos a 1.5

mg/dl, a excepción del caso nº 30 con 2.5 mg/dl, secundaria a insuficiencia prerrenal por inadecuada ingesta hídrica por edad y aumento de las pérdidas cutáneas y en el caso nº 15 con 9 mg/dl por arteriosclerosis renal en hemodiálisis.

La **glucosa** se observó aumentada en 5 casos ( 7.4%) con unas cifras entre los 120 mg/dl (caso nº 2) y 311 mg/dl (caso nº 41), y tres de dichos pacientes, ya diabéticos conocidos. (tabla 4).

### **3.2.4. ESTUDIO ELECTROFORETICO DE PROTEINAS**

El estudio de electroforésis de proteínas se hallaba alterado en 32 (52%) de los 57 casos en que fué realizado. En un 57% de los 49 casos de MF/SS y en un 50% de los 8 casos con otros LTP. La anomalía más frecuentemente observada fué de la **gammaglobulina** en el 42% (24/57), estando elevadas en 21 pacientes y descendidas en 3 pacientes; seguida de la elevación de la **alfa-2 globulina** en el 28% (16/57). El valor de la **albúmina** estaba alterado en el 15% (9/57), en 8 casos descendido y en 1 incrementado; la **beta-globulina** en el 14% , en 6 casos elevada y en 2 descendida; y la **alfa-1 globulina** estaba elevada también en el 15% de los casos. (tabla 4).

Así mismo, la elevación de las gammaglobulinas se producía en un 60% de los pacientes con eritrodermia (9/14), en un 60% con tumores (3/6) y en un 20% de los pacientes con placas (T1 y 2) (NS,p>0.05).

### **3.2.5. ESTUDIO INMUNOLOGICO**

#### **3.2.5.1. INMUNIDAD HUMORAL :**

##### **Cuantificación de inmunoglobulinas**

La cuantificación de inmunoglobulinas se mostró alterada en el 77% de los pacientes en que se realizó (41/53).

La anomalía más frecuente fué la **elevación de la Ig E** en el **54.9%** (17/31) con un valor mínimo de 5 UI (caso nº 21) , máximo de 2777 UI (caso nº 54), y valor total medio de 401 UI. Le siguió la alteración de la **Ig A** en el **48.9%** (24/49), siendo lo más frecuentemente observado su elevación en 20 casos (40.8 %) con cifras

entre los 301 mg/dl (caso nº 280) y 699 mg/dl (caso nº 67, con un LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica). La **Ig M** presentaba cifras elevadas, entre 172 mg/dl (caso nº 60) y 572 mg/dl (caso nº 67) en 3 pacientes y descendidas, entre 19 mg/dl (caso nº 21) y 65 mg/dl (caso nº 7) en 9 pacientes ; por tanto un total de 12 (24.4%) de los 49 casos estudiados. Finalmente, la **Ig G** se encontró alterada en un 16.3% (8/49); bien ascendida, con valores entre 1.700 mg/dl (caso nº 56) y 4.000 mg/dl (caso nº 67) en 4 casos, o bien descendida, con valores entre 652 mg/dl (caso nº 5) y 780 mg/dl (caso nº 7) en otros 4 casos. (tabla 5).

### 3.2.5.2. INMUNIDAD CELULAR LINFOCITICA

#### \* Respuesta policlonal a mitógenos

Una alteración de la inmunidad celular retardada a expensas de una disminución de la respuesta de linfocitos de sangre periférica a mitógenos se observó en el 75% de los estudios realizados (15/21)(tabla 5).

#### \* Pruebas cutáneas

Había una respuesta anormal de inmunidad celular retardada en las pruebas cutáneas con Tétanos, Difteria, Estreptococo C, Tuberculina, Cándida, Thrichophyton y Proteus en el 55.5% de los estudios (5/9). La respuesta aislada frente a p.p.d. estaba disminuía en el 84.6% (11/13) y frente al DNCB en el 62.5% (5/8). (tabla 5).

#### \* Subpoblaciones linfocitarias

Una alteración en el estudio de subpoblaciones linfocitarias se observó en el 83.3% de los casos realizados (15/18). En los casos de MF/SS en el 80% (13/16) y en el 100% de los casos de otros LTP (2/2).

Las alteraciones eran en múltiples subpoblaciones en los casos nº 20 (4 subpoblaciones), nº 26 (8 subpoblaciones), nº 57 (6 subpoblaciones) y nº 61 (5 subpoblaciones) y en el resto de los casos las anomalías afectaban a una o dos subpoblaciones. Este dato debe tener en cuenta que a lo largo de los últimos años la batería de

subpoblaciones en estos estudios ha ido incrementándose, con lo que las posibilidades de encontrar más subpoblaciones alteradas son mayores.

No se observa ninguna uniformidad en dichas alteraciones, y aunque la más frecuentes, como posteriormente se describen, afectan a los linfocitos T helper y supresores, son tanto de elevación como de descenso.

La alteración más frecuente era del CD4, en un 44% de los estudios (8/18), encontrándose dicha subpoblación tanto elevada como descendida en igual proporción (50%). Le seguía el CD3 en el 33.3% (6/18), elevado en 4 casos (66.6%) y descendido en 2 casos (33.3%) El CD8 estaba aumentado (4 casos, 80%) o disminuido (1 caso, 20%) en un 27% (5/18). El CD2 se mostró elevado en 3 de los 10 estudios en que se determinó (30%). El antígeno de activación DR estaba también alterado en 3 de los 10 casos estudiado, tanto disminuido (2 casos) como elevado (1 caso). Otro marcador de activación, CD25 se encontró elevado en uno de los 10 estudiados (10%).

Los linfocitos B (CD21) se mostraron anómalos en el 22% (4/18), disminuidos en 3 casos y elevados en 1 caso.

Las células Natural Killer CD57 estaban elevadas o disminuidas en 2 casos (2/10), y los linfocitos T activados +NK estaban alterados en 3 de los 10 estudios, elevados en 2 casos y descendidos en 1 caso.

Otros marcadores alterados eran CD11b (Monocitos, Linfocitos T y NK), que estaba elevado en 5 de los 6 estudios en que se determinó o las subpoblaciones linfocitarias con receptores para C3b (CD11c) disminuidas en 2 de los 10 estudiados o con receptores para IgG también disminuida en un 20% de los estudiados (2/10).

### 3.2.5.3. ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA)

El estudio de los antígenos leucocitarios humanos se realizó en 5 pacientes (casos nº 2-5,13,23).

- **HLA A3** se observó en tres casos (nº 2,13,23), **HLA A2** en dos casos (nº 3,5), y **HLA A1, A11, A26, A29 y A31** en un sólo caso (nº 2,4,13,23).

- **HLA B 35** se observó en cuatro casos (nº 2,4,13,32), **HLA B44** en dos casos (nº5,13) y **HLA B18, B27, B37, B51 y W6** en un sólo caso (nº 2-5,13).

- **HLA BW6** en cinco casos (nº 2-4,13,23), **HLA BW4** en cuatro casos (nº2,4,5,13), y en tres de estos casos se encontraron ambos **HLA BW4,6**.

- **HLA CW4** en tres casos (nº 4,13,23), **HLA CW5** en dos casos (nº 3,5) y **HLA CW2** en un caso (nº 2).

- **HLA DR4** en tres casos (nº 2,5,23), **HLA DR3** en dos casos (nº 5,6), **HLA DRW10** en dos casos (nº 2,4), **HLA DRW11** en dos casos (nº 3,5) y **HLA DRW13** en otros dos casos (nº 13,23).

- **HLA DRW52** en cinco casos (nº 3-5,13,23) y **HLA DRW53** en dos casos (nº 2,5). (tabla 6).

### **3.2.6. ESTUDIOS SEROLOGICOS VIRALES**

Se realizaron estudios serológicos para el citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (E-B) en 11 pacientes, para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 15 pacientes y para el virus de la hepatitis B en 2 pacientes.

Para el CMV se empleó Ig G Anti-CMV (EIA) e Ig M específica (ELISA); para el virus de E-B, el Paul-Bunnell, Ig G anti-VCA y Anti-EBNA; y para el VIH el anti-VIH.

Los resultados mostraron positividad para la Ig G Anti-CMV en 10 (91%) de los 11 pacientes, con cifras que oscilaban entre 41 y 182 (media 136.5).

La prueba de Paul-Bunnell fue negativa en los 11 casos que fue realizada. La Ig G Anti-VCA para el CMV fue positiva en el 100% de los casos, y el Anti-EBNA fue positivo en un 73% de los casos (8/11), siendo (++) en un caso (nº 5), y (+-) en otro caso (nº 2).

El anticuerpo anti-HBc fue positivo en dos casos, acompañándose en uno de anticuerpo anti-HBs+ (caso nº 49) y en otro (caso nº 14) de Antígeno HBs+. En el paciente del caso nº 49 se correlacionaba con

ingesta etílica y elevación de la LDH, sin otros signos enzimáticos de afectación hepática.

Tan sólo en uno (caso nº 23) de los 15 pacientes (6.6%) se detectó Anti-HIV positivo, sin factores de riesgo asociados. (tabla 7)

### **3.3. ESTUDIOS HISTOLOGICOS**

#### **3.3.1.CUTANEOS:**

##### **\* Microscopía óptica**

Un total de 362 biopsias cutáneas fueron sometidas a dicha evaluación: 337 biopsias de 59 pacientes con MF/SS, con una media de casi 6 estudios por enfermo, oscilando entre un estudio y 39 (caso nº 59). 25 biopsias en el grupo de enfermos con otros LTP, variando entre 1 y 9 biopsias, con una media de 3 para cada enfermo. (tabla 8).

#### **MF/SS**

Un 18% (62/337) de los estudios histológicos de pacientes con MF/SS no eran diagnósticos o compatibles con MF/SS. Tan sólo en tres de los pacientes (casos nº 24,37 y 42), no se observó epidermotropismo en ninguna de las biopsias realizadas, aunque contaban con la presencia de células cerebriformes en el infiltrado dérmico.

Un 50% de las lesiones tumorales mostraban epidermotropismo en sus biopsias (casos nº 4,20 y 25), diferenciándose 2 de ellas de las lesiones en placas que presentaban por la mayor profundidad del infiltrado en dermis( nº 14 y 20). Otras 2 lesiones tumorales sin epidermotropismo también se caracterizaban por la profundidad del infiltrado hasta hipodermis (casos n 29 y 51).

El infiltrado se caracterizaba en 3 casos (nº 29,37 y 51) por la presencia de células de aspecto blástico, con núcleo grande, vesiculoso, con nucleolo prominente, y citoplasma escaso, presentando un número variable de mitosis.



El epidermotropismo era tan sólo de células aisladas en epidermis en las biopsias de 8 de los pacientes (casos nº 3,11,23,28,30,33,41 y 51). En el resto de las biopsias con epidermotropismo se describían acúmulos de células cerebriformes.

El epitelio folicular se describía afecto por células cerebriformes en 5 de las biopsias (casos nº8,19,34,44 y 58). En uno de estos pacientes (caso nº 44), la afectación era exclusiva a este epitelio, sin evidencia de alteración epidérmica.

En dos casos (nº 3 y 59) se informó la existencia de foliculitis granulomatosa . Y la presencia de una foliculitis aguda se informó en tres casos (nº 19,34 y 49).

En los tres pacientes etiquetados de síndrome de Sezary (casos nº 33,54 y 58) las biopsias fueron informadas de parapsoriasis, con leve exocitosis de linfocitos en ocasiones atípicos, sin llegar a formar microabscesos de Pautrier en epidermis. Uno de los pacientes (caso nº54) en biopsias posteriores llegó a mostrar un epidermotropismo con microabscesos de Pautrier.

La dermis se encontraba afecta en todas las biopsias de un infiltrado polimorfo, generalmente linfohistiocitario, con un número variable de linfocitos con núcleos cerebriformes, así como eosinófilos y células plasmáticas. La disposición de esta infiltrado era predominante en banda aunque un número no escaso de biopsias reflejaban su disposición perivascular y/o perianexial. La dermis profunda se informó afecta en 9 casos (nº 13,14,25,26,29,34,37,50 y 51) de los cuales más de la mitad correspondían a lesiones tumorales (nº 14,25,28,37,51) y el resto a placas infiltradas.

La presencia de mitosis fué informada en las biopsias de 15 pacientes con MF (casos nº4,5,18,23,25,26,30,34,37,43,46-48,50,51), aunque tan sólo en 4 casos con alta tasa mitótica (nº 23,25,37 y 51) todos ellos casos en estadios clínicos avanzados III y IV y con lesiones eritrodérmicas (nº 23) o tumorales (nº 25,37 y 51), habiendo ya fallecido uno de ellos (caso nº 51).

Entre otros diagnósticos se informó la existencia de psoriasis en tres pacientes (casos nº15,34 y 49), ninguno de los cuales presentaba como antecedente dicho diagnóstico, y cuyas lesiones clínicas eran

eritrodermia. Ictiosis fué el diagnóstico establecido por biopsia en dos casos (nº 54 y 59) ante la presencia de una hiperqueratosis ortoqueratósica compacta y una granulosa constituida por una sola capa o ausente, existiendo además en ambas biopsias hallazgos compatibles con parapsoriasis en placas o micosis fungoide.

## **VARIANTES CLINICO-PATOLOGICAS INUSUALES DE LA MF**

### **MUCINOSIS FOLICULAR**

Se pudo observar degeneración reticular de las células epiteliales de las vainas radicales externas, con separación de éstas, y la formación de espacios quísticos, con acúmulo de mucina en su interior en las biopsias de un 13% (8/59) de los pacientes.

Un paciente se encontraba en un estadio IVA (caso nº 19), tres pacientes en un III (casos nº 5, 15 y 28), otros tres pacientes en I (casos nº 8, 12 y 47), y uno en IIB (caso nº 34). Las lesiones que fueron biopsiadas con el diagnóstico de mucinosis folicular eran en su mayoría placas en diversas localizaciones: cara, cuello, axila, espalda, abdomen, pierna y brazo. En un caso se trataba de una lesión pustulosa (caso nº 34) y en otro quística (caso nº 8). Tan sólo en un paciente el diagnóstico clínico con el que se había remitido sospechaba la posible existencia clínica de una mucinosis folicular. En el resto de los casos, dicho cuadro fué un patrón histológico observado casualmente.

En uno de estos enfermos (caso nº 8) con mucinosis folicular, en unas placas con aspecto clínico quístico se observaba en algunos de los folículos un intenso infiltrado de polimorfonucleares, en el resto de los folículos acúmulos de mucina entre las células epidérmicas y las células neoplásicas y además la presencia de quistes epidérmicos adquiridos.

De un total de 48 biopsias realizadas en dichos enfermos 15 (35%) presentaban el patrón de mucinosis folicular. En 4 de las 15 biopsias no se acompañaba del diagnóstico histológico de micosis fungoide, aunque tan sólo 2 de ellas se realizaron sobre placas compatibles clínicamente con mucinosis folicular y no con micosis fungoide, como en el resto de los pacientes.

## **VASCULITIS GRANULOMATOSA**

En 7 de las biopsias de uno de los enfermos (caso nº 59) se describía en dermis profunda alrededor de los vasos de mediano calibre un infiltrado polimorfo, constituido por linfocitos que adopta una disposición granulomatosa con células gigantes multinucleadas, que permeaba la pared de los vasos, presentando éstos necrosis de su pared: diagnóstico de vasculitis granulomatosa. Se presentó este cuadro en un paciente en un estadio IVA, no existiendo lesiones clínicas que hicieran sugerir dicho diagnóstico, en ocasiones de zonas de piel aparentemente sana, bien con eritrodermia y en alguna ocasión zonas erosivo-costrosas. En 5 de las biopsias dicha imagen coincidía con la de micosis fungoide y en 2 biopsias era la única observada.

Además, en otra de las biopsias de dicho enfermo se hallaba en uno de los folículos pilosos una desestructuración por reacción granulomatosa, sin observarse alrededor de los vasos evidencia de vasculitis: diagnóstico de foliculitis granulomatosa.

## **MICOSIS FUNGOIDE GRANULOMATOSA**

En dos biopsias de un paciente (caso nº 26), correspondientes a placas eritematosas y discretamente descamativas, el estudio histopatológico reveló, además de un leve epidermotropismo de células aisladas con focos de paraqueratosis y en dermis un denso infiltrado inflamatorio que alcanzaba la hipodermis y estaba constituido por linfocitos maduros, histiocitos, eosinófilos y plasmáticas. Se observaban múltiples granulomas epitelioides sin células gigantes. Existían linfocitos con núcleos cerebriformes y ocasionales mitosis. Las tinciones especiales no mostraron hongos ni bacterias.

## **MICOSIS FUNGOIDE PUSTULOSA**

Las múltiples lesiones pustulosas sobre piel clínicamente no afecta con las que debutó una de las pacientes (caso nº 51) correspondían histológicamente con acúmulos epidérmicos de linfocitos atípicos de núcleo cerebriforme, adyacentes a focos de espongiosis, sin la presencia de polimorfonucleares, y en dermis un infiltrado

perivascular y en ciertas zonas difuso , compuesto por células mononucleares atípicas, histiocitos, linfocitos, y algún eosinófilo y polinuclear.

### **MICOSIS FUNGOIDE CON TRANSFORMACION A LINFOMA INMUNOBLASTICO**

Una de las pacientes (caso nº 34) presentaba una micosis fungoide histológicamente típica, acompañada de mucinosis folicular, de 4 años de evolución cuando desarrolla una lesión tumoral sobre una de las lesiones de mucosis fungoide. El estudio histopatológico de esta lesión reveló la presencia de un infiltrado ensábana, sin epidermotropismo, y con una zona Grenz en dermis superficial. La celularidad era de hábito linfoide, monomorfa, compuesta predominantemente por células grandes con citoplasma basófilo pobre en organelas y núcleo vesiculosos con uno o varios nucleolos paracentrales prominentes. Aisladas células cerebriformes y alta tasa mitótica.

### **MICOSIS FUNGOIDE CON PAPULOSIS LINFOMATOIDE**

Cinco años antes de presentar lesiones clínica e histológicamente compatibles con micosis fungoide, una de las pacientes (caso nº 57) presentaba una placa de crecimiento infiltrativo en profundidad que llegó a alcanzar 18 cms y cuyo estudio histológico reveló una epidermis discretamente acantósica, con leve paraqueratosis, exocitosis de células mononucleares típicas y atípicas, que en ningún momento llegaban a formar microabscesos. La capa basal presentaba ocasionalmente focos de degeneración hidrópica. Se observaba un infiltrado en banda en dermis superficial y perivascular en dermis media y profunda, constituido fundamentalmente por células atípicas de aspecto linfocitario, con citoplasma escaso y núcleo de contorno irregular.

### **OTROS LTP NO MF/SS**

#### ***Caso nº 60: LTP pleomórfico de células grandes.***

Correspondiente a una placa tumoral con superficie ulceronecrótica se evidenciaba, a nivel de dermis e hipodermis un infiltrado

compuesto por células grandes, con núcleos vesiculosos, uno o varios nucleolos, y con una membrana nuclear definida, a veces de contorno indentado. Un amplio citoplasma de límites mal definidos. Se apreciaban numerosas mitosis.

***Casos nº 61 y 64: LTP pleomórfico de células grandes.***

A nivel de una placa tumoral de características similares al anterior paciente, el estudio histológico reveló la presencia de un denso infiltrado linfoide dérmico que erosionaba la epidermis (sin epidermotropismo) y alcanzaba la hipodermis, con áreas de necrosis. Las células eran grandes, con un núcleo amplio vesiculoso, redondeado o de bordes irregulares, uno o varios nucleolos, y bordes celulares poco netos, mostrando en conjunto un aspecto blástico.. Gran cantidad de mitosis. Focos de linfocitos maduros, con células plasmáticas y frecuentes eosinófilos. Algunas células con núcleo hipercromático y cerebriforme.

***Caso nº 62: Anaplásico de células grandes.***

A nivel de una lesión tumoral de superficie necrótica el estudio por microscopía convencional objetivó en dermis un denso infiltrado, dispuesto en sábana y con alta tasa mitótica. Dicho infiltrado era polimorfo, constituido por células plasmáticas, eosinófilos, linfocitos de núcleos displásicos y cerebriformes y células blásticas de aspecto histiocitario, con núcleo grande, vesiculoso, y varios nucleolos hiperplásicos. Ocasionales células multinucleadas.

***Casos nº 64 y 65: Granulomatosis linfomatoide.***

En ambos casos y a nivel de lesiones nodulares y en uno de ellos (nº 64) también en placas, el estudio histológico mostraba en dermis e hipodermis, en la biopsia de placa con disposición preferentemente perianexial y perivascular, y en la nodular difusamente la hipodermis, una proliferación linfoide polimorfa, dispuesta alrededor de los vasos y constituida por linfocitos, histiocitos, plasmáticas, y aislados eosinófilos

y polinucleares. Los linfocitos de tamaños mayores que los habituales, ocasionalmente escotados, y células grandes con aspecto stembergoides. En una de las biopsias de un elemento nodular del caso nº 64 se aprecia en dermis papilar un infiltrado epidermotropo con

marcada exocitosis por elementos mononucleares atípicos, con núcleos agrandados y ocasionalmente escotados, que en ciertas zonas muestran tendencia a reunirse aunque sin llegar a formar microabscesos.

***Caso nº 66: LTP tipo granuloma de la línea media.***

El estudio histológico de lesiones tuberosas y necróticas mostraba una infiltración difusa por células de aspecto linfoide, pleomórficas, de tamaño mediano-grande, con abundantes mitosis. El citoplasma era escaso y el núcleo con frecuencia tenía un contorno muy irregular, con cromatina a veces laxa y otras granular, y nucleolos prominentes.

***Caso nº 67: LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica.***

La biopsia de una de las lesiones máculo-papulosa mostraba un infiltrado nodular, de disposición perivascular y perianexial, a nivel de todo el espesor de la dermis y extendiéndose hasta hipodermis. Este infiltrado era polimorfo y estaba compuesto de linfocitos, inmunoblastos y células plasmáticas. Se acompañaba de marcada proliferación de pequeños vasos de endotelio hiperplásico. Focalmente existían depósitos intercelulares de sustancia hialina.

**\* Microscopía electrónica:**

Un total de 42 biopsias cutáneas de 34 pacientes se realizaron para la obtención de material en fresco y estudio por microscopía electrónica. En cuatro pacientes se realizaron 2 biopsias (casos nº 20, 25, 33 y 34) y en otro (caso nº 59) 4 biopsias. 36 biopsias de 29 pacientes con MF/SS y 6 biopsias de 5 pacientes con otros LTP (tabla 8).

**MF/SS**

En 25 biopsias de 22 pacientes se evidenciaba una proliferación linfoide con un 70% o más de tamaño pequeño o intermedio, contorno redondeado, citoplasma con escasas organelas, y núcleo con abundante heterocromatina grosera y profundas indentaciones múltiples.

En una biopsia (caso nº 33) de una paciente con un SS la presencia de células típicamente cerebriformes estaba entre el 40%-50%.

En 9 biopsias de 8 pacientes (casos nº 13,20,23,25,29,30,37 y 59) predominaban las células linfoides de tamaño intermedio a grande, amplio citoplasma, moderadamente ricos en organelas y con frecuentes lisosomas y núcleos de tamaño intermedio con nucleolos prominentes, mostrando en menos de un 30% características cerebriformes, pertenecientes a pacientes con lesiones tumorales en todos los casos a excepción de uno eritrodérmico (nº 30) y otra lesión tuberosa, considerada en el estadiaje inicial como placa infiltrada (nº 13). Por tanto, tan sólo una de las lesiones tumorales (caso nº 14) en que se realizó estudio por ME (1/6) no evidenció estos datos, sino los apuntados anteriormente.

Entre los linfocitos se evidenciaban además células dendríticas de aspecto indeterminado.

### **OTROS LTP**

Un total de 6 biopsias cutáneas de 5 pacientes con otros LTP se obtuvieron para estudio por ME. (tabla 8).

En un paciente (caso nº 60) con un LTP pleomórfico de células grandes se objetivaba una proliferación de linfocitos con abundantes prolongaciones en superficie, moderada cantidad de organelas, y núcleos irregulares, de los que un 10% presentaban un aspecto cerebriforme. También existían numerosas células de Langerhans.

Una paciente (caso nº 61) con un LTP anaplásico de células grandes mostraba una proliferación celular polimorfa en la que se distinguían polimorfonucleares, histiocitos y eosinófilos, rodeados de fibrosis. Las células neoplásicas eran grandes, de 20 micras, con núcleo irregular y nucleolo prominente, escasas organelas y dilatación de las cisternas perinucleares.

Otra paciente (caso nº 62) con un LTP pleomórfico mostraba, en las dos biopsias realizadas para ME, una proliferación de linfocitos de tamaño intermedio a grande, núcleos irregulares, con frecuencia redondeados con nucleolo visible y cromatina periférica, y otras con profundas hendiduras y de aspecto convolucionado, evidenciándose hasta en los núcleos de mayor tamaño una heterocromatina en grumos gruesos. La superficie discretamente irregular y el citoplasma variable, de

pequeño a moderado, en el que se observaba una escasa cantidad de organelas, excepto en los elementos de mayor tamaño que mostraban abundantes mitocondrias y grupos de lisosomas.

En una biopsia de una paciente con un LTP de células grandes (caso nº 63) se demostraba una proliferación de linfocitos grandes, con superficie celular lisa, sin diferenciaciones, y citoplasma rico en organelas. Los núcleos eran vesiculosos, sólo ocasionalmente irregulares y con nucleolos periféricos.

Una paciente (caso nº 66) con un LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica presentaba una proliferación de linfocitos pequeños e intermedios, sin diferenciaciones de superficie, con abundantes lisosomas y núcleos irregulares con frecuencia cerebriformes.

### **3.3.2.GANGLIONARES**

#### **\*Microscopía óptica:**

Un total de 25 biopsias de tejido ganglionar de 21 pacientes fueron obtenidas para su estudio mediante microscopía convencional :22 biopsias de 18 pacientes con MF/SS y 3 biopsias de 3 pacientes con otros LTP. (tabla 8).

#### **MF/SS**

Un total de 11 biopsias ganglionares (50%) de 10 pacientes mostraron una estructura ganglionar distorsionada por cambios dermatológicos: ampliación de la zona T ocupada por macrófagos, células reticulares de tipo interdigital y depósitos de melanina. Sin embargo, en tres de estos casos (nº 14,42 y 10), con lesiones tumoral y en placas T2 con un 10% y 4% de células de Sezary circulantes respectivamente,se observaban ocasionales focos de células cerebriformes, por lo que el informe las consideró N3.

Los casos restantes se trataban de pacientes con lesiones de eritrodermia (casos nº 4,5,30) o placas T2 con células circulantes en sangre periférica en un 12% y 2% respectivamente (casos nº 39 y 43).

Otras 11 biopsias ganglionares (50%) correspondientes a 10 pacientes mostraron una sustitución de la estructura ganglionar por la



infiltración linfomatosa. Un 50% correspondían a pacientes con lesiones tumorales (casos nº 14,19,29,37, y 51) y el restante 50% a lesiones eritrodérmicas, en el seno de MF (nº 34,56 y 59), síndrome de Sezary (caso nº 58) o pre-Sezary (caso nº 19),o bien lesiones pustulosas en más del 50% de la superficie corporal, con ausencia de respuesta a cualquiera de los tratamientos empleados, que fallece 5 años después de iniciado el cuadro.

### **OTROS LTP**

En una paciente (caso nº 61) el estudio por microscopía convencional de un ganglio fué informado como alteración de la arquitectura con conservación de centros germinales y ampliación de los espacios sinusoidales, estando éstos cargados de una población pleomorfa de linfocitos con gran variación en la forma y tamaño nuclear (redondo, oval, multilobulado), de superficie lisa o hendida, con un nucleolo central granderredondo y eosinófolo, y citoplasmas de límites mal definidos. Entremezclada con eosinófilos, plasmáticas e histiocitos. No fibrosis ni patrón trabecular.

El estudio histológico de una adenopatía axilar de una paciente (caso nº 65) con LTP tipo granulomatosis linfomatoide mostró una estructura casi totalmente destruída por una proliferación celular entremezclada con abundantes nodulillos epiteliodes, de células de hábito linfocitario, tamaño intermedio, irregulares, con núcleos plegados entre los que aparecen algunos elementos de hábito centroblástico. En algunas zonas se aprecia conservación de los senos.

En un paciente con LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica (caso nº 66) el estudio por microscopía óptica mostraba una desestructuración difusad de su arquitectura, con centros germinales ocasionales y residuales. La celularidad era mixta, predominando linfocitos e inmunoblastos, con células plasmáticas y en menor número eosinófilos. Este infiltrado invadía incluso la cápsula. Se observaba una acusada proliferación vascular con endotelios hiperplásicos, y focalmente entre la celularidad reseñada se evidenciaban depósitos extracelulares de material eosinófilo PAS positivo. Con la tinción de metil-verde-pironina se puso de manifiesto la intensa pironinofilia de los elementos linfoides: todo ello diagnóstico de LAI.

### **3.4. ESTUDIOS DE INMUNOFENOTIPIFICACION**

#### **3.4.1. TEJIDO CUTANEO**

Se emplearon muestras en congelación de 15 lesiones de placas, 6 de tumores y 5 de eritrodermia de pacientes con MF/SS. Hay que aclarar que una de las lesiones tumorales de un paciente con MF (caso nº 34), se trataba de una transformación en un LTP inmunoblástico, por lo que se ha considerado posteriormente en este grupo al exponer los datos por separado.

En un paciente (caso nº 20) se realizaron simultáneamente dos estudios, sobre lesión de placa y tumoral. En dos pacientes se realizaron secuencialmente en el tiempo, dos estudios, sobre lesiones de eritrodermia (caso nº 59) o tumorales (caso nº 61). Y en dos pacientes se realizaron tres estudios, sobre lesiones de placa y tumor (casos nº 29 y 34). En este último caso, la lesión tumoral correspondía a una transformación de MF a linfoma no Hodgkin inmunoblástico.

9 de las muestras correspondían a 9 pacientes que se encontraban en estadio I, 3 muestras correspondían a 2 pacientes en estadio II, 4 muestras correspondían a 4 pacientes en estadio III, y 9 muestras correspondían a 5 pacientes en estadio IV.

En el grupo de pacientes con otros LTP no MF/SS se estudiaron 6 muestras de lesiones tumorales correspondientes a 5 enfermos.

Dividimos los resultados por grupos de antígenos: Pan-T, subtipos LT, marcadores de activación y proliferación, marcadores LB, sistema mononuclear-fagocítico (SMF), subtipos de LT helper (helper/inductor e inductor/supresor) (tabla 9).

#### **- Pérdida de antígenos Pan-T:**

El **CD2** se halló en el 100% de las muestras de MF/SS (23/23), en 21 muestras marcando más del 80% de las células tumorales y en 3 muestras entre el 50-80%.

En el grupo de otros LTP no MF, el CD2 se consideró que había perdido el marcaje en más de la mitad de las células tumorales en el 43% de los casos (3/7) (un caso con ausencia total de marcaje, otro menor del 5% de las células y en otro entre el 5-20%).

El **CD3** se presentó en el 100% de los casos con MF/SS (20/20).

Sin embargo, se había perdido en el 57% de los casos con otros LTP (4/7), en dos casos totalmente ausente, en otros dos en <5% y entre el 20-50% de las células tumorales.

El **CD5** se mostraba en el 100% de las casos con MF/SS (20/20); y se había perdido en el 57% de los casos con otros LTP (ausente,<5%, entre el 5-20% o entre el 20-50%).

El **CD7** se había perdido en el 71% de los casos con MF/SS (12/17) y en el 83% de los casos (5/6) con otros LTP.

Por tipo de lesiones cutáneas de MF/SS, no se expresaba en el 87.5% (7/8) de los casos con placas, en el 83.6% (5/6) de los casos con tumores y en el 25% (1/4) de los casos con eritrodermia.

Por estadíos, se había perdido en el 71% (5/7) de los casos en estadio IV, en el 100% de los casos en estadíos I (0/4) y II (0/3), y no había perdida en ninguno de los casos del estadio III (3/3).

Ninguno de los casos con MF/SS habían perdido más de un antígeno Pan-T, pero un 71% había perdido un antígeno, y era el CD7 el expresado con menor frecuencia, en el 29% de los casos.

En el grupo de tumores de LTP no MF, un 28% de los casos (2/7) han perdido los 4 antígenos Pan-T, otro 28% ha perdido 3 antígenos (CD3,CD5,CD7) y un 14% ha perdido 2 antígenos (CD2,CD7). Por tanto,un 71% ha perdido algún antígeno Pan-T, y tan sólo un 28.5% (2/7) de las lesiones de LTP no mostraban perdida de alguno de dichos antígenos.

#### **- Subtipos T:**

En más del 96% de los casos con MF/SS (25/26) se expresaba el subtipo CD4 (en todos los casos en >80% y en 3 casos entre el 50-80% de los linfocitos).

Poblaciones CD8 tan sólo se expresaban entre el 0-20% de los linfocitos, a excepción de un caso 3.8% (nº 40, lesión en placa, estadio IB), que expresaba este subtipo en más de un 50% de sus células, coincidiendo con un marcaje menor del 5% para CD4; y otro caso que expresaba CD8 entre el 20-50% de los linfocitos y el CD4 entre el 50-80%.

Un 71% (5/7) de los casos con LTP presentaban el subtipo T helper CD4 en más del 80% de sus linfocitos. Un caso (14%) no expresaba subtipo CD4 o CD8, y en otro caso menos del 5% de los linfocitos expresaban CD4. El antígeno CD8 se expresaba en un 57% de los casos en <20% de los linfocitos.

#### **- Antígenos de activación:**

En el conjunto de los linfomas, tanto MF/SS como otros LTP, el antígeno de activación con más frecuencia encontrado fué el CD25 (receptor de la interleuquina 2), en el 100% de los casos, seguido de l OKT9 (receptor de la transferrina) en el 92%, el CD30 (Ber H2) en el 75%.

##### **+ CD25:**

En el grupo de MF/SS, el CD25 se encontró en el 100% (9/9) de los casos; aunque en 4 casos (correspondientes a 2 lesiones de eritrodermia, 1 de placa y 1 de tumor) el marcaje era tan sólo entre el 20-50% de las células y en 3 casos (2 placas y 1 eritrodermia) entre el 50-80% y 2 casos ( correspondientes a 2 placas) con un marcaje de <5% de la celularidad.

En el grupo de otros LTP también se hallaba en el 100% (6/6) de los casos; sin embargo , predominando los marcajes entre el 50%-80% de la celularidad (2 casos) o entre el 20%-50% (2 casos), y en otros dos casos entre el 5%-20%.

##### **+ OKT9:**

En el grupo de MF/SS, el OKT9 se hallaba en el 87.5% (7/8) de los casos, con un marcaje entre el 20%-50% de la celularidad en 4 casos (2 lesiones de eritrodermia, 1 de placa y 1 de tumor), y por debajo del 20% en 2 casos (correspondientes a 2 placas), y en 1 caso marcaba entre un 50%-80% de la celularidad.

En el grupo de otros LTP, el OKT9 se hallaba presente en el 100% de los casos (5/5), con un predominio de marcajes elevados: entre el 50%-80% de la celularidad en 3 casos, entre el 20%-50% en 1 caso y en otro caso <20%.

**+ CD30:**

En el grupo de MF/SS, el CD30 se hallaba en el 70.5% de los casos (12/17), en todos los casos marcando menos del 55 de la celularidad.

En el grupo de otros LTP no MF, el CD30 se hallaba en el 86% de los casos (6/7); en 3 casos marcando entre el 50%-80% de la celularidad, en 1 caso entre el 20%-50%, y en 2 casos < del 20%.

**+ HLA-DR:**

En el grupo de MF/SS se encontró una positividad para el DR en el 73.5% de los casos (11/15); en 6 casos con una positividad en más del 50% de la celularidad (3 lesiones de placas, 2 de eritrodermia y 1 de una lesión tumoral), y en 1 caso entre un 5%-20% de la celularidad, y en 4 casos en <5% de la celularidad (3 lesiones de placas y 1 tumoral).

En el grupo de otros LTP, se hallaba presente en el 66% de los casos (4/6); en dos casos en más del 50% de las células y en otros dos casos entre el 20%-50%.

**- Antígenos de proliferación (Ki-67):**

En el grupo de pacientes con MF/SS se encontraba positividad de Ki-67 en el 100% de los casos (20/20), aunque predominaba el marcaje de escasa cantidad de células ( en 8 casos <5%, en 7 casos entre el 5%-20%, en 3 casos entre el 20%-50%, y en 2 casos entre el 50%-80%). Predominaba el marcaje de una alta proporción de las células en los casos con lesiones tumorales (2 lesiones tumorales con 3+, 2 con 1+ y 2 tumores con 2+); mientras que sobre las lesiones de placas el marcaje era en una escasa cantidad de las células ( 7 placas marcaban Ki-67 en <5% de las células, 4 placas entre el 5%-20%, y 1 placa en más del 20%).

En el grupo con otros LTP, la positividad era también el 100% de los casos (7/7), aunque con mayor frecuencia afectando el marcaje a una gran cantidad de la celularidad (en 3 casos marcaban entre el 50%-80%, en otros 3 casos entre el 20%-50%, y en 1 caso en <5%).

**- Antígenos linfocitos B:**

El CD19 se observó en el 83% de los casos de MF/SS (5/6), con marcajes escasos en <5% de la celularidad, salvo en un caso (nº37) donde se presentaba entre el 5%-20%.

En ninguno de los casos con otros LTP se observó CD19 (0/2).

El CD22 se presentaba en el 95% de los casos con MF/SS (20/21), en general con marcaje <5% de la celularidad (16 casos), o entre el 5%-20% (4 casos).

#### **- Sistema histiocito-macrofágico:**

Se apreciaba un marcaje abundante para el CD 11b en los 8 casos en que estudio ( 6 MF/SS y 2 LTP).

El CD11c (leu M5) se expresaba también en todos los casos en que fué estudiado ( 12 MF/SS y 2 LTP). Se mostraba en cantidad elevada en 9 casos, moderada en 3 casos, y escasa en 2 casos).

#### **- Célula de Langerhans:**

El CD1a (Leu 1) evidenció la existencia de células de Langerhans epidérmicas e dendríticas dérmicas en los 26 casos estudiados (22 MF/SS y 4 LTP).

En los 22 casos con MF/SS, se apreciaron cantidades elevadas en 12 casos (5 placas, 4 tumores y 3 eritrodermias),y moderadas en 10 casos (7 con placas, 2 con eritrodermia y 1 con tumor).

En los 4 casos de otros LTP, en 1 caso se encontraron aisladas células de Langerhans, en 2 casos moderada cantidad y en 1 caso abundantes.

#### **- Granulocitos:**

En 8 casos se determinó la presencia de granulocitos (CD15), siendo tan sólo positiva, en cantidades elevadas, en uno de los casos (nº 8), que presentaba la forma histológica de micosis fungoide con mucinosis folicular y quistes epidérmicos.

En 3 muestras fijadas en parafina (casos nº 8, 62 y 63) se realizó estudio inmunofenotípico, previo a muestras de material en fresco. CD45RO y CD43 marcaban de forma masiva el infiltrado linfocitario de 2 de los 3 casos(nº 8 y 62), estando ausentes en 1 caso.OPD4 se mostraba masivamente en el único caso estudiado (nº 8).

CD30 se marcaba masivamente en 2 de los 3 casos en que se realizó (nº 62 y 63), ambos LTP. HLA-DR marcaba masivamente un caso (nº 63), y estaba ausente en otro (nº 62). PC 10 (marcador de proliferación) se hallaba en el 15% de las células del caso nº 8.

### **3.4.2.TEJIDO GANGLIONAR**

En 2 muestras de tejido ganglionar en fresco, correspondientes a los casos nº 29 y 30, se realizó estudio inmunofenotípico.

En el caso nº 29, correspondiente a un ganglio infiltrado por MF,se evidenciaban los antígenos Pan-T CD2,CD3,CD5 y CD4 de forma masiva en las áreas infiltradas y más débilmente CD7. CD8 marcaban <10% de las células linfoides. CD22 y DRC1 marcaban restos de folículos linfoides. En las áreas infiltradas se hallaban CD30 en un 10% de las células, OKT6, y Ki-67 entre el 20%-30%.Existían abundantes histiocitos (CD11c) y células deLangerhans (CD1a).

En el caso nº 30, cuyas características histológicas eran de linfadenitis dermopática, se mostraban los antígenos Pan-T CD2,CD3,CD5 y CD7 en los nódulos T y el CD19 en los nódulos B. La relación CD4/CD8 era de 2/1. CD25, HLA-DR y Ki-67 eran positivos en las células de nódulos T y B. CD30 y CD15 no evidenciaron marcaje. CD1a mostraba una rica red de células dendríticas en los nódulos T.

### **3.4.3. SANGRE PERIFERICA**

El estudio inmunofenotípico de los linfocitos en sangre periférica fué realizado en 30 muestras de 26 pacientes (27 muestras de 24 pacientes con MF/SS y 3 muestras de 2 pacientes con LTP).

La proporción de los subtipos CD4/CD8 se encontraba conservada en un 63% de los estudios (11/30). Una elevación de esta proporción,

oscilando entre unos cocientes de 3 y 22, presentaban un 30% de los estudios (9/30), y un descenso en el 10% (3/30), con un cociente entre 0.4 y 0.7. Más de un 70% de la proporción de estudios CD4:CD8 elevados se produjeron en pacientes con estadíos avanzados (II y IV). Esta elevación se producía en un 50% de los casos a expensas de una disminución proporcional de CD8, en un 30% por elevación de CD4 y descenso de CD8, y en un 20% por aumento en la proporción de CD4.

El CD4 (T cooperador) se encontraba con porcentajes descendidos en 6 casos (20%) y elevados en otros 6 estudios (20%).

El CD8 (T supresor) mostraba porcentajes descendidos en 10 estudios (33%) y elevados en un estudio (3%).

Las subpoblaciones CD4+CDw29+CD45RO+ (cooperadores de la inducción o memoria) y CD4+CD45RA+ (supresores de la inducción o virgen) se estudiaron en 18 muestras de 15 pacientes. En el caso nº 19 se estudiaron secuencialmente 4 muestras.

En un 77.7% (14/18) de los estudios se evidenció un predominio de la población CD4+CDw29+. Dos casos (nº 13 y 18) mostraron una proporción similar. En un caso (5.5%), correspondiente a una paciente con SS (nº 33), había un predominio de la población CD4+CD45RA+. Y en un caso (nº 14) había un descenso en la proporción de ambas subpoblaciones, más evidente en la población CD4+CDw29+.

### **3.5. ESTUDIOS DE INMUNOGENOTIPIFICACION: REORDENAMIENTO GENETICO**

Desde que en 1986 se comienza a aplicar esta técnica en el Hospital 12 de Octubre en búsqueda de clonalidad de los linfocitos T presentes en diferentes muestras (sangre periférica, piel o ganglio), se ha realizado este estudio en 42 pacientes con LTP, 38 con MF/SS y 4 con otros LTP. En otros 6 pacientes no se pudieron obtener resultados por fallo en la realización del Southern Blot. (tabla 10).

#### **3.5.1. CUTANEA**

Se analizaron 50 muestras de piel en 42 pacientes con LCT: 46 muestras de 38 pacientes con MF/SS, realizándose a lo largo de la



evolución de la enfermedad en los casos nº 50 y 53 en tres ocasiones, en los casos nº 19,33 y 34 en dos ocasiones, y en el caso nº 20 en dos muestras de placa y tumor simultáneamente.

Se estudiaron 11 muestras de lesiones eritrodérmicas de 10 pacientes, 9 con MF y 1 con SS (caso nº 33), 28 muestras de lesiones en placas o pápulas de 23 pacientes con MF, y 8 muestras de lesiones tumorales de 8 pacientes, 4 con MF y 4 con otros LTP.

De los 35 pacientes con MF/SS, 19 (54%) mostraban reordenamiento monoclonal (RM) en la muestra de piel, que en 8 (42%) de los cuales coincidía con reordenamiento monoclonal RM en linfocitos de s.p.

Según el tipo de lesiones cutáneas, un 39% de RM en lesiones de pápulas o placas (11/28), un 45% de RM en lesiones de eritrodermia (5/11), y 4 un 100% de RM en lesiones tumorales (4/4).

Según estadíos, un 30% de RM en pacientes con estadio I (6/20), un 100% de RM en estadio II (5/5), un 28% de RM en estadio III (2/7), y un 71% en estadio IV (5/7).

En 10 de los 37 pacientes con MF/SS se obtuvo un patrón de línea germinal LG en muestras de piel: 7 en lesiones de placas o pápulas y 2 en lesiones eritrodérmicas. En 11 de los pacientes (8 con lesiones de placas y 3 con lesiones de eritrodermia) no se obtuvo suficiente muestra.

### **3.5.2. SANGRE PERIFERICA**

En los linfocitos de sangre periférica se obtuvieron reordenamientos monoclonales en 13 (37%) de los 35 pacientes con MF/SS, con lesiones de placas en 9 casos, de tumores en 2 casos y de eritrodermia en otros 2 casos; y con un número variable de células de Sezary circulantes en sangre periférica que iba desde el 0% en 3 casos hasta el 2,4, 5, 7, 10 y 15% en los restantes 6 casos. 8 (61%) de los 13 pacientes con RM en linfocitos de s.p. también mostraban RM en las lesiones cutáneas. Un paciente (caso nº 50) mostró reordenamiento oligoclonal, aunque posteriores estudios en s.p. no volvieron a evidenciar dicha oligoclonalidad. El resto de los casos presentó reordenamientos policlonales.

Un 61% (8/13) de los pacientes con RM en s.p. tenían también RM en tejido cutáneo.

17 casos con células circulantes en s.p., con cifras entre 1% y 38% , no obtuvieron RM; por otra parte, en 3 casos con RM no se evidenciaban células circulantes.

### **3.5.3. GANGLIONAR**

Tan sólo en muestra de tejido ganglionar de un paciente ( caso nº 39) se realizó dicho estudio, obteniéndose reordenamiento monoclonal de los linfocitos de dicho tejido, que por otra parte había sido informado como linfadenitis dermopática en el estudio mediante microscopía convencional. Este paciente también mostró monoclonalidad también en tejido cutáneo (lesión de placa) y linfocitos de sangre periférica.

No existía reordenamiento monoclonal en muestras de piel (lesiones tumorales) de ninguno de los 4 pacientes con LTP en que se realizó el estudio , encontrándose un patrón de línea germinal en 3 de los pacientes y muestra insuficiente en 1 (caso nº 63). los linfocitos de sangre periférica tampoco mostraron monoclonalidad en ningún caso, sino un un patrón de reordenamiento policlonal.

## **3.6. CLASIFICACION Y ESTADIO**

### **MF/SS:**

Según el sistema de clasificación clínico-patológica TNM de Bun y Lamberg <sup>115</sup>, los 59 pacientes con MF/SS se clasificaron en los siguientes estadios (tabla 11):

- \* T ( afectación cutánea):
  - T1: 12 casos (20%).
  - T2: 25 casos (43%).
  - T3: 6 casos (10%).
  - T4: 16 casos (27%).
- \* N (afectación ganglionar):
  - No: 35 casos (59%).
  - N1: 14 casos (24%).
  - N3: 10 casos (17%).
- \* M ( afectación visceral):
  - M0: 59 casos (100%).
  - M1: 0 casos (0%).
- \* B ( afectación de sangre periférica):
  - B0: 45 casos (76%).
  - B1: 14 casos (23%).

Los estadíos correspondientes eran:

Estadío I: 29 casos (49%).

IA: 12 casos.

IB: 17 casos.

Estadío II: 7 casos (12%).

IIA: 5 casos.

IIB: 2 casos.

Estadío III: 13 casos (22%).

Estadío IV: 10 casos (17%).

IVA: 9 casos.

IVB: 1 caso.

## **OTROS LTP:**

Estadío IE: 2 casos (25%).

Estadío IIE: 3 casos (37.5%).

Estadío IV: 3 casos (37.5%).

### 3.7. TRATAMIENTO

Todos los tratamientos empleados aparecen en la tabla 12.

#### - *Mostaza nitrogenada*

La mostaza nitrogenada (NH<sub>2</sub>) tópica fué empleada en 10 (15%) de los 67 pacientes con LCT (casos nº 3,21,22,41,43,44,50,53, 57 y 59), todos ellos diagnosticados de MF y en estadios I (7 casos) o IIA o IV (caso nº 59). En los casos nº 3 y 22 ésta ha sido la única modalidad de tratamiento empleada .

En dos casos (nº 43 y 50) el tratamiento tuvo que ser suspendido por la aparición de urticaria de contacto e importante eczema irritativo de contacto a los 7 y 18 días respectivamente. Otro paciente (caso nº 3) también presentó eczema irritativo, aunque no obligó a la suspensión del mismo. El resto de los casos realizó tratamiento diario con pincelaciones corporales durante 2-3 meses, a excepción del paciente del caso nº 59 ( estadio IVA) que lo realizó durante un año.

Una remisión completa se obtuvo en 4 pacientes (casos nº 22,41,45,53) con recidiva posterior , 3-6 meses después, en tres de ellos. El cuarto paciente (caso nº 22) aún se halla en remisión completa año y medio después.

Tan sólo una remisión parcial se obtuvo en otros tres casos (nº 3y,57 y 59 ) y otro caso (nº 21) las lesiones permanecieron estables a pesar del tratamiento.

#### - *Carbustina (BCNU)*

La carbustina se utilizó en 4 (6%) de los 67 pacientes, dos de ellos (casos nº 43 y 53) habían empleado anteriormente NH<sub>2</sub>, con suspensión por efecto secundario o con recidiva de las lesiones tras una remisión inicial y otro corticoides sistémicos (caso nº 56), siendo para un paciente el tratamiento empleado en primera opción (caso nº 55).

El tratamiento se realizó durante 20 días en 3 casos y en otro durante 2 meses (caso nº 43), diario o a días alternos, empleándose dosis entre 10 mgr/día y 50 mg/días alternos. En dos casos (nº 43 y 56) se obtuvo una remisión completa, que en un caso siguió hasta su muerte por causas ajenas a la MF, presentando hasta entonces lesiones

cutáneas inespecíficas (caso nº 43). En otros dos casos (nº 55 y 56) se obtuvo una remisión parcial de las lesiones por un intervalo entre 2 y 6 meses .

#### **- PUVA**

El tratamiento con ingesta de 8-metoxipsoralén seguido de exposición a rayos UVA fué empleado en 16 (23.8%) del total de 67 pacientes, todos ellos con MF/SS (27% de los 59 pacientes ). Los estadíos en que se aplicó más frecuentemente fueron el IA (6 casos) y IB (7 casos); en estadío III (2 casos) y en IV (1 caso nº 59).

En tres de los pacientes el tratamiento con PUVA seguía al previo de REPUVA (casos nº 12, 24 y 36) como mantenimiento. . En los casos nº 11, 17, 27, 32, 47 y 52 fué la única modalidad de tratamiento empleada, en ocasiones precedida o acompañada de corticoides (casos nº 11, 31, y 47).

El tiempo de duración del tratamiento, las dosis, los diferentes regímenes realizados y estadíos, no permiten evaluar claramente su eficacia. En general se obtenía remisión completa de las lesiones (excepto casos nº 23, 54 y 59, en estadíos III y IV), aunque su duración era limitada, recidivando las lesiones en un tiempo comprendido entre 3 y 6 meses, aún estando en terapia de mantenimiento ( caso nº 27). Tan sólo los casos nº 12, 17 y 32 se mantienen en remisión completa desde hace más de 6 meses.

#### **- REPUVA**

El tratamiento con ácido 13-cis retinoico oral en dosis de 0.5-1 mg/k/día y PUVA ha sido el régimen terapéutico empleado en 20 (30%) de los 67 pacientes, todos ellos con MF (33% de los 59 pacientes).

#### **- RETINOIDES**

Además de los casos en que se emplearon asociado a PUVA y que aparecen reflejados anteriormente, otros 7 pacientes con MF ( 11.8 % de los 59 pacientes con MF y 10.4% de los 67 pacientes con la totalidad de LCT) emplearon esta modalidad de tratamiento. Todos los pacientes se

encontraban en estadio IV a excepción de dos pacientes en estadio I (casos nº 8 y 31).

En cinco casos (nº 8,10,14,19 y 29) se asociaba a interferón alfa 2a, un caso (nº 33) a corticoides orales durante 1 mes y previo al tratamiento de REPUVA, y en otro caso (nº 50) a clorambucil y prednisona durante un año, con respuesta parcial inicial y posterior recidiva de lesiones. . El 80% de los casos (4/5) que asociaban INF y retinoide lo hicieron tras la falta de respuesta o recidiva frente al tratamiento sólo con INF. Dos casos (nº 8 y 10) llevan pocos meses que permitan evaluar dicho tratamiento y en otro fué suspendido por trombopenia severa dos meses después de iniciado ( caso nº 14).

### **- INTERFERON**

18 pacientes (30%) con MF/SS fueron o están siendo sometidos a tratamiento con interferón alfa 2a recombinante por vía subcutánea y/o intralesional. Excluimos de la evaluación 3 casos que habían iniciado recientemente dicha terapéutica.

Un total de 15 pacientes con MF/SS, con un tiempo de evolución medio de sus lesiones de 7.5 años (3 meses-25 años) y estadios I y II (53%) y III y IV (47%), de los cuales un tercio ya habían empleado previamente otros tratamientos. Las dosis máximas toleradas hasta conseguir la remisión completa durante un tiempo no inferior a un mes oscilaron entre los 3 y los 18 millones. En un 26% (4/15) tuvo que suspenderse su empleo por efectos secundarios (síndrome flu, trombopenia, hipertrigliceridemia y síndrome paranoide); en el resto, éstos se corrigieron disminuyendo la dosis.

La remisión completa (RC) fué alcanzada en un 53% y parcial (RP) en un 40%. en los estadios iniciales (I y II) se alcanzó en un 100% una remisión completa. En pacientes que habían sido previamente refractarios a otras terapéuticas, un 60% logró la RC y un 40% RP. Las recidivas se produjeron en el 75% de los pacientes, entre 2 semanas y 36 meses después de obtenida la remisión ( media superior a 6 meses).

### **- RADIOTERAPIA**

La radioterapia fué el tratamiento elegido en cuatro (6%) de los 67 pacientes con LCT, dos con MF estadios IVA (casos nº 14 y 59) y dos con

otros LTP (casos nº 65 y 66). Previamente a ser remitidos a nuestro servicio tres pacientes ( casos nº 27, 34 y 36) habían sido sometidos a irradiación corporal con baño de electrones.

Se realizó baño de electrones a nivel de lesiones tumorales de cuero cabelludo en el caso nº 14, para ser sometido después a fotoforésis extracorpórea; e irradiación corporal total con baño de electrones (total 2600 rads) y sobredosificación axilar en el caso nº 59, alcanzando la remisión de las adenopatías, el prurito y la infiltración de las lesiones, iniciando después tratamiento con interferón alfa 2a.

En la paciente con granulomatosis linfomatoide (caso nº 65) se realizó radioterapia a nivel muscular y ganglionar afecto (total 3000 rads) previa quimioterapia; y en la paciente con linfoma mediofacial (caso nº 66) se empleó teleterapia local (total 4.000 rads) complementándose posteriormente con poliquimioterapia.

#### **- QUIMIOTERAPIA**

La quimioterapia fué el tratamiento que se empleó en el 25% (17 de los 67 pacientes) ; en 9 (15%) de los 59 casos con MF/SS y en 6 (75%) de los 8 casos con otros LTP.

#### **- Monoquimioterapia:**

La monoquimioterapia tan sólo fué empleada en tres pacientes (casos nº 29, 50 y 59)) . En los dos primeros casos se empleó metrotexate durante 1 mes, a pesar de lo cual hubo progresión de las lesiones. En el caso nº 59 se utilizó mostaza nitrogenada tópica intralesional y general durante 5 meses para continuar después hasta un año con la forma tópica, obteniéndose remisión completa y duradera de la lesión tumoral y remisión parcial de las adenopatía, eritrodermia

#### **- Poliquimioterapia:**

- Corambucil y prednisona (CIP) fueron empleados en 6 pacientes con MF/SS ( 4 MF y 1 SS) (casos nº 48,49,50,51,54 y 33).

- Ciclofosfamida, vincristina y prednisona ( **CVP**) se utilizó en 5 pacientes con MF/SS (casos nº 19, 50, 58, 59 y 54).

- Ciclofosfamida, adriamicina y prednisona (**CAP**) se empleó en dos pacientes. Un caso (nº 58) con SS, después de haber ya realizado poliquimioterapia con CVP, realiza un sólo ciclo de CAP, sustituyéndose ante la progresión de la enfermedad. Y un caso (nº 64) con granulomatosis linfomatoide y afectación cutánea, hepática y SNC asociado a metotrexate intratecal, obteniéndose una parcial y transitoria respuesta parcia, con desaparición de las lesiones cutáneas y mejoría de la sintomatología neurológica, pero empeorando 1 mes después de iniciada la quimioterapia y falleciendo.

- Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (**CHOP**) fué utilizada en 5 pacientes, 1 caso (nº 50) de MF 3 después de haber realizado múltiples terapéuticas y ya con afectación extracutánea, 3 ciclos, sin respuesta a la terapéutica y falleciendo poco después, y en 4 casos con otros LTP ( casos nº 60,61 y 62 de células grandes y caso nº 66, con un linfoma de la línea centrofacial).

En el caso nº 60 el paciente fué sometido a 2 ciclos, obteniéndose tan sólo remisión parcial, y falleciendo dos meses después de interrumpido voluntariamente el tratamiento. La paciente del caso nº 61 realizó tratamiento con 5 ciclos, después de la falta de respuesta a MOPP, y al 2º ciclo se obtuvo la remisión completa con una duración de 10 meses desde entonces y 6 meses tras la suspensión de la poliquimioterapia, falleciendo tres meses después a pesar de nueva tarapeútica, con afectación cutánea multifocal y pulmonar evidentes. En el caso nº 62 se realizaron en primera opción 5 ciclos de CHOP, lográndose tan sólo remisión parcial con reducción de más de 505 del volumene de la masa tumoral . La paciente del caso nº 66 realizó 6 ciclos de CHOP tras radioterapia local, obteniendo remisión completa con duración de más de una años , siendo desconocida desde entonces su evolución.

- Mostaza nitrogenada, vincristina, procarbicina y prednisona (**MOPP**) o con bleomicina (**MOP-B**) fué empleada en cuatro pacientes, una con SS (caso nº 58) y tres con otros LTP ( casos nº 60,61 y 65). El caso nº 58, tras haber fallado otras poliquimioterapias, realizó 3



ciclos, sin respuesta y con progresión de la enfermedad, siendo sustituida por leukaféresis. En la paciente con un LTP de células grandes (caso nº 61) se emplearon 3 ciclos en primera opción, sustituyéndose ante la falta de eficacia por otra quimioterapia. La paciente con un LTP anaplásico de células grandes Ki-1 (caso nº 62) se sometió a tratamiento con 3 ciclos tras haber agotado otras poliquimioterapias, con remisión completa de las lesiones tras el 2º ciclo pero rápida recidiva de las lesiones cutáneas sin afectación extracutánea conocida y muriendo pocos meses después. Y la paciente con una granulomatosis linfomatoide con afectación cutánea, muscular, ganglionar, pulmonar y de médula ósea (caso nº 65) recibió un sólo ciclo tras haber sido sometida previamente a radioterapia local y quimioterapia con MACOP-B, con remisión parcial inicial y rápida progresión posterior de la enfermedad, falleciendo 8 meses después de iniciada la enfermedad.

- Mostaza nitrogenada, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (**MACOP**) o con bleomicina (**MACOP-B**) se empleó en dos pacientes. Una paciente con un LTP anaplásico de células grandes Ki-1 (caso nº 62) realizó tratamiento con 12 ciclos, con progresión de la enfermedad cutánea; y otra paciente con una granulomatosis linfomatoide (caso nº 65) e importante afectación extracutánea (muscular, ganglionar, pulmonar y de médula ósea), se sometió a 8 ciclos de MACOP-B sin resultados favorables.

### 3.8. SEGUIMIENTO Y EVOLUCION

El tiempo de seguimiento de los pacientes con MF/SS oscila entre 1 mes y 14 años, con una media de seguimiento de casi 4 años.

En el momento de finalizar este estudio, un 13% (8/59) de los casos con MF/SS habían fallecido. (casos nº 19,29,34,50,51,54 y 58). Por estadios mortalidad afectó en un 50% al grupo IV, y en 3 casos a los estadios I y II (8%), con la salvedad de que uno de estos casos (nº 54) fué inicialmente estadiado como IIA por la presencia de placas y adenopatías dermopáticas, con células circulantes en más de un 30%, adoptando poco después una forma eritrodérmica, siendo el cuadro catalogado de SS, y falleciendo un año después del diagnóstico, que se había realizado 3 meses después de iniciada la sintomatología. Otro de los casos (nº 50) en estadio IA presentaba una forma clínica peculiar

pustulosa, con escasa respuesta a ninguno de los múltiples tratamientos empleados, y progresión de la enfermedad con adenopatías específicas y células de Sezary circulantes en un 38% a un estadio IVA, y muriendo 3 años después de ser vista por primera vez, tras 2 años de inicio de las lesiones. El tercer caso (nº 43), en estadio IIA, fallece 2 años después de iniciado el cuadro clínico, 7 meses antes, sin evidencia de recidiva de la enfermedad.

Entre las causas de mortalidad en estadio IV, un paciente se trataba de un SS (caso nº 58), que falleció tras la extensión visceral de la enfermedad a médula ósea y probablemente a hígado, 2 años después del diagnóstico. En el caso nº 19, el paciente falleció antes de 2 años de iniciada la sintomatología con un pre-Sezary. Otra paciente fallece tras la transformación a un LTP tipo inmunoblástico en piel y ganglio 5 años después de iniciada la sintomatología y 2 tras el diagnóstico. Los restantes pacientes en estadio IV fallecieron 1 año después del diagnóstico sin demostración de extensión de la enfermedad por estudios postmortem.

La evolución del resto de los pacientes que permanecen vivos es difícil evaluar, por la escasez del tiempo de seguimiento en gran parte de los casos más recientemente diagnosticados, o por la falta del mismo. En general, se produjo una mejoría o desaparición de las lesiones con el tratamiento para recidivar poco tiempo después, en general inferior a un año. Algunos casos no han evidenciado mejoría a pesar del tratamiento. Tan sólo 2 de los pacientes no fallecidos experimentaron una progresión en el estadio clínico (casos nº 21 y 37) hasta un IIB y IVA respectivamente, permaneciendo actualmente estables, sin alcanzar la remisión clínica.

La mortalidad en el grupo de otros LTP se produjo en más del 87% de los casos. Tan sólo una de las pacientes con un LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica permanece en remisión completa 5 años después de iniciado el cuadro. En el resto de los casos, la muerte se produjo tras menos de un año de evolución de la enfermedad. En ninguno de los 4 LTP anaplásicos o pleomórficos de células grandes (casos nº 59-63) se detectó invasión visceral.

## **DISCUSSION**

## **CONCEPTO Y CLASIFICACION**

Aunque como ya fuera constatado por sus autores, la clasificación de Kiel modificada <sup>26,27</sup> está aún lejos de llegar a ser la clasificación ideal para estos linfomas, ha sido adoptada para realizar este estudio al considerarla la más adecuada en el momento actual.

Entre la diversidad de clasificaciones existentes <sup>5-18,26-29</sup>, bien sean propuestas por patólogos, hematólogos, oncólogos o dermatólogos, la clasificación propuesta por Suchi y col. <sup>26</sup> parece haber sido aceptada mayoritariamente por dermatólogos y dermatopatólogos. Se caracteriza por reunir los clásicos criterios citológicos con los avances inmunológicos, incluyendo entidades previamente bien definidas clínica-histopatológicamente como el linfoepitelioma de Lennert, la linfadenopatía angioinmunoblástica, la granulomatosis linfomatoide o ciertas formas de granulomas de la línea media, que gracias al empleo de técnicas de inmunofenotipificación y reordenamiento genético se han podido incluir en este amplio grupo de los LT, así como otros procesos mal definidos anteriormente y publicados bajo diferentes terminologías (sarcoma inmunoblástico, reticulosarcoma, linfoma histiocítico, etc), pero que actualmente se reconocen como LTP.

A la luz de esta clasificación, los linfomas cutáneos de células T postímicas parecen haber encontrado una posición más definida que en la regresiva Clasificación Internacional de Trabajo (Working Formulation), más adecuada para los linfomas no Hodgkin de tipo B, y menos ajustada para el tipo de linfomas cutáneos sobre los que radica esta tesis.

Sin embargo, no se puede dejar sin citar un reciente trabajo en el que comparando la reproductibilidad inter e intra observador de esta clasificación, cuatro avezados patólogos, a pesar de realizar el estudio exclusivamente en ganglio, no fueron capaces de distinguir ni siquiera los que eran de alto o bajo grado, llamando con ello a la necesidad de buscar criterios bien definidos para realizar categorías morfológicas

en los linfomas <sup>244</sup>. Estas dificultades, según afirman, se exacerbaban en el caso de los LTP, por la gran diversidad morfológica de este tipo de linfomas.

También hay que matizar que, aunque la MF/SS son estrictamente hablando LTP, empieza a ser unánimemente más aceptado emplear esta terminología para aquellos LTP no MF/SS, y conservar la clásicos términos de MF y SS para el tipo de LTP mejor definido y estudiado en la actualidad. El término de linfomas cutáneos de células T (LCCT) acuñado por Edelson <sup>12</sup> en la década de los 70 y que tan confusa y profusamente fué empleado desde entonces, en sustitución de los epónimos MF/SS, parece estar siendo relegado, y algunos autores <sup>14,15,84</sup> se refieren a él para englobar tan sólo los clásicos linfomas de células T epidermotropos, es decir, la MF/SS.

## **FRECUENCIA**

La evidencia observada en otras series <sup>43,44</sup> sobre el aumento en la frecuencia de diagnóstico de MF/SS parece constatarse también con los resultados que arroja este estudio. Si esto indica en realidad un aumento en la incidencia de este tipo de linfoma (por un aumento en la exposición a carcinógenos ambientales o profesionales <sup>45-49</sup>) o es más bien fruto de un mejor reconocimiento de esta entidad, y mejores métodos de diagnóstico precoz, no es posible afirmar o negar. Por otra parte, en nuestro estudio algunos pacientes habían sido remitidos al Servicio de Dermatología del Hospital "12 de Octubre" procedentes de otras áreas sanitarias o localidades, aunque su incremento ha sido similar para el observado en pacientes del área de nuestro hospital.

Por otra parte, la frecuencia de 84 pacientes diagnosticados de MF/SS por 100.000 pacientes dermatológicos evaluados, puede ser comparada con otra serie española aportada por Sanchez-Yus en su Tesis Doctoral <sup>321</sup> sobre 25 pacientes con MF/SS. En ella recogía una frecuencia estimada de 210 pacientes por 100.000 pacientes dermatológicos vistos en la Cátedra de Dermatología del Prof. Gomez Orbaneja en el Hospital Clínico de Madrid, entre los años 1963-1970. En esa época era esta Cátedra un importante centro de referencia nacional

para esta patología, ante la escasez de servicios de Dermatología, por lo que no deben establecerse comparaciones entre ambas series.

Estudios retrospectivos ya sugieren que la incidencia del LCCT es igual a la de la enfermedad de Hodgkin <sup>43</sup>, lo que apoya la importancia de realizar amplios estudios prospectivos y retrospectivos en este tipo de linfomas.

La incidencia de otros LTP no MF no es posible discutirla a la luz del escaso número que aportamos en esta serie, remitiéndonos a otros datos, que los sitúan entre el 5%-20% de todos los LNH <sup>19, 23,237,239</sup>. Estas cifras también se apuntan en ascenso, al igual que el mayor conocimiento en este tipo de linfomas.

Por otra parte, el Grupo de Trabajo Holandés de Linfomas Cutáneos refiere que de un total de 121 casos de linfomas cutáneos de células T registrados en los tres últimos años, un 32% eran linfomas no MF/SS . La incidencia en esta tesis de LTP no MF/SS supone un 13% del total. No es posible, ni se debe, comparar los datos obtenidos a través de los pacientes vistos en un servicio de Dermatología con los aportados por un registro nacional.

### **DATOS CLÍNICOS**

Nuestra proporción de un 5% de casos con SS respecto al conjunto de MF/SS es discretamente inferior a otras casuísticas ( Braun-Falco y col <sup>322</sup>, 20%(15/75); Weinstock y col <sup>55</sup>, 5% (36/712); Hamminga y col, <sup>114</sup>, 7.6% (7/92); Martí y col <sup>323</sup>, 9.3% (4/43). Los diferentes criterios empleados para la definición del síndrome de Sezary en cuanto a número de células circulantes pueden influir en esta variabilidad.

La mayor incidencia de MF/SS en el sexo masculino (1.5:1) mostrada en nuestra serie, se ajusta a lo publicado previamente <sup>4,46,47,53-55, 85,114,115</sup> ( Epstein y col <sup>53</sup>, 83 varones y 61 mujeres, Weinstock y Horm <sup>55</sup>, 390 varones y 211 mujeres). Sin embargo, aisladamente se han aportado relaciones más elevadas para los varones <sup>4:1 323</sup>.

La edad media al comienzo de las lesiones (6ª década) ,en el momento del diagnóstico (60 años) y el intervalo medio desde el comienzo de los síntomas hasta su diagnóstico (7 años) tampoco son objeto de diferencias con lo ya publicado 46,47,53-55,85,114, 115. En relación a la edad, sorprende en nuestra série la elevada frecuencia de casos que se han diagnosticado o incluso aparecido los primeros síntomas de la enfermedad en la 8ª y 9ª décadas de la vida. Una explicación lógica puede venir dada por el aumento en las expectativas de vida de la población española. Este dato también puede observarse al evaluar las series más actuales 55,85,114,323.

Con respecto al tiempo de evolución de los síntomas hasta el momento del diagnóstico, se han observados diferencias significativas que establecen un mayor intervalo para los pacientes que son diagnosticados ya con lesiones cutáneas tumorales (10 años) sobre los que presentan placas (8 años) o eritrodermia (3 años) 324; lo cual ha sido confirmado por nuestros resultados.

El prurito, síntoma constante en más de un 70% de los casos, puede ser el único dato de presentación inicial 321 (12% de esta série), con especial énfasis en los pacientes con SS ( el 100% de nuestra série señalaba inicialmente prurito sin lesiones). Sin embargo es infrecuente la presencia de síntomas generales en pacientes con LTP del tipo MF/SS.

Un porcentaje mayor del 60% de los pacientes con MF/SS se presentan en el momento del diagnóstico con lesiones cutáneas en forma de placas (T1 y T2) 53-55,111,112,114,115,321,324. Aunque alguna série mostró una mayor proporción de lesiones tumorales y eritrodérmicas (T3 y T4) la diferencia puede residir en una falta de estudios de extensión en estadios iniciales, lo que era considerado como criterio de exclusión de estos casos.

Tan sólo Bunn y col 85 apoyan nuestros resultados al revelar una mayor frecuencia de formas eritrodérmicas respecto a las tumorales (36%-20%). Sin embargo, ello lo relacionan con una mayor incidencia de enfermos B1 (44%) cosa que no ocurre en nuestra série (24%).

Aunque la localización predominante de las lesiones en la MF/SS es el tronco y las extremidades , no hay que olvidar otras localizaciones no tan excepcionales como la cara , el cuero cabelludo, y más raramente palmas, plantas y uñas. Las afectación de palmas y plantas, así como la ungueal acompañaban principalmente a una eritrodermia (tan sólo 2 de los 11 casos con palmas-plantas afectas)no se presentaban en pacientes con eritrodermia) más excepcionalmente a placas o tumores.La distrofia ungueal, apreciable en 3 pacientes del presente estudio, no parecía correlacionarse con el tipo de afectación cutánea (2 placas y 1 eritrodermia).La alopecia también puede estar presente, y deberse a la infiltración tumoral como en 4 pacientes de nuestro estudio, o a la presencia asociada de mucinosis folicular <sup>56</sup>.

A pesar del pequeño número de casos de SS que posee este estudio, los resultados están próximos a series más amplias que señalan un 100% de eritrodermia generalizada con intenso prurito, adenopatías en el 57% de los casos, queratodermia palmo-plantar (29%),alopecia (32%), y onicodistrofia (32%)<sup>325,326</sup>.

Aunque se han descrito aisladamente afectación en mucosas <sup>321</sup>, no se encontraban afectas en nuestro estudio.

Ninguno de nuestros casos se presentó bajo la variante tumoral dâmblée, descrita por Vidal y Brocq en en el siglo pasado <sup>32</sup>. Sin embargo, desde entonces tan sólo se han publicado algunos casos aislados <sup>327,328</sup>. Esto apoya la tesis expresada en el siglo actual por numerosos autores <sup>1,15,321,329,330</sup> al dudar de su existencia y expresar que muchos de los casos considerados como tales se corresponderían actualmente con otros tipos de linfomas, por lo que consideran a la MF dâmblée como una variante histórica.

Aunque el aspecto clínico de las lesiones de MF coincide en la mayoría de los casos con las formas clásicamente descritas hace más de un siglo, en ocasiones el diagnóstico clínico puede ser difícil por la existencia de formas de presentación inusuales.

Excepcionalmente la MF se puede manifestar como lesiones pustulosas. En 1943, Garb y Wise <sup>62</sup> propusieron el término de MF ampollosa para la aparición de lesiones vesículo-ampollosas en



pacientes con MF. Desde entonces, menos de 20 casos han sido publicados 62-73,331,332,333,334,335 similares al que ocurrió en una de nuestras pacientes 66 . Tan sólo algunos de estos casos se localizaban electivamente en palmas y plantas 66,67,331-333, en lo que se ha denominado formas pustulosis palmo-plantar o dishidrótico-like. Pero sólo un caso 331, al igual que el de nuestra série, presentaba estas lesiones como manifestación exclusiva de la MF.

También se han descrito casos con morfología similar en pacientes con coexistencia de psoriasis y MF 336, como ocurría también en otro de nuestros casos (nº 34), aunque dichas lesiones ocurrieron tras tratamiento con baño de electrones. Lesiones vesiculoampollosas están descritas también como resultado de la radiodermatitis aguda o tras tratamientos tópicos con mostaza nitrogenada<sup>185,198</sup>.

Otra forma de presentación inusual de la MF es la asociada a mucinosis folicular y la presencia de quistes epidérmicos adquiridos múltiples 71,79, 337, 338 ,339 ,340. Aunque los folículos afectados por mucinosis folicular pueden ocasionalmente distenderse, raramente adoptan el aspecto clínico de quistes epidérmicos o lo que algunos han denominado lesiones acneiformes 71. Uno de los pacientes descritos en esta série (caso nº 8) presentaba una historia de 7 años de evolución de alopecia casi generalizada, con aparición años después de placas infiltradas en cara y múltiples quistes epidérmicos y lesiones pustulosas que asentaban en cara, con un predominio en párpados, cejas y pabellones auriculares, dando una apariencia pseudotumoral. La mayoría de los casos reflejados en la literatura se localizan en cara, y algunos han descrito quistes epidérmicos sobre piel sana, sin signos de MF 340, así como su presencia en MF sin mucinosis folicular asociada 71.

A las ya más clásicas formas psoriasiformes o poiquilodérmicas, otras que simulan una erupción liquenoide (caso nº 6) o infiltración lupoide en cara (caso nº 13) también han sido referidas en la MF.

La dificultad de comparar los resultados del grupo de pacientes con otros LTP no MF con los de otras séries radica en varias razones: por una parte, el escaso número de pacientes de este estudio así como la

diversidad de sus características clínicas, morfológicas e inmunológica; por otra, en el sesgo producido al ser todos ellos pacientes con LTP de presentación cutánea, lo cual impide ser comparado con otras series generales, realizadas en muchas ocasiones por patólogos; y en tercer lugar, porque los estudios realizados hasta el momento sobre este grupo de linfomas son limitados, y además difíciles de comparar por la variedad de terminologías y clasificaciones empleadas.

En cuanto a otros LTP que no pertenecen al grupo de cuadros clínicos ya conocidos con diferentes denominaciones, tenemos que destacar que coincidiendo con lo expuesto en la literatura 16,19-24,234-238 suelen aparecer en adultos y ancianos, con una edad media de 64 años, y aunque en la serie de esta tesis predominaba en mujeres, la mayoría de las series muestran un claro dominio de los varones 19-23,234-238.

La mayoría de los autores revela la existencia de enfermedades autoinmunes o linfoproliferativas previas al desarrollo de un LTP 23,234-237. Weisenburg y col 24, en una serie de 42 pacientes con LTP, dos casos tenían con anterioridad LNH foliculares y otros dos un síndrome de Sezary y una papulosis linfomatoide. Weiss y col 23 observaron el desarrollo de LTP en tres pacientes diagnosticados previamente de enfermedad de Hodgkin. Greer y col 134 notifican la presencia de enfermedades linfoproliferativas previas en un 24% de los pacientes con LTP, pero incluye pacientes con linfadenopatía angioinmunoblástica. Armitage y col 28 indican un 19% de procesos linfoproliferativos previos entre 134 pacientes con LTP.

Aunque la mayoría de los pacientes con LTP presentan linfadenopatía generalizada, síntomas B, y enfermedad avanzada (estadios III y IV) 19-24, es curioso observar en alguna de las series que lo permiten 236, como en algunos casos con manifestaciones cutáneas, ésta es con cierta frecuencia la única afectación por el LTP, pueden presentarse en estadios iniciales (Ie, IIE), y no raramente están ausentes los síntomas B. En los pacientes LTP no MF de esta tesis, un 50% debutaron con afectación exclusiva cutánea, sin que pudieran

evidenciarse otras localizaciones a lo largo de su evolución, y en un 60% presentaban estadíos precoces IE y IIE.

Resulta difícil determinar la incidencia de LTP con afectación cutánea, oscilando según series, entre un 12%-50% 19-28,237,238,243. Algunos autores manifiestan que la elevada incidencia de afectación cutánea puede estar sobrevalorada por la accesibilidad de las lesiones cutáneas para biopsia y la facilidad de realizar biopsias repetidas para estudios inmunofenotípicos y de reordenamiento genético, y así determinar más fácilmente su carácter de LTP 21.

La presentación clínica de masas tumorales de rápida aparición ( < 6 meses hasta al diagnóstico) con ulceración y necrosis en la superficie es una forma comúnmente descrito en muchas de las series 233-238.

Más fácil resulta sin embargo comparar los hallazgos clínicos de aquellos LTP con denominaciones propias. Las lesiones cutáneas son las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes de la granulomatosis linfomatoide y suelen ocurrir en el 40%-50% de los casos, siendo en el 20% la manifestación inicial. En nuestra serie, ambos casos presentaron lesiones cutáneas junto a la afectación de otros órganos en forma de nódulos y placas asintomáticas, lo cual también coincide con la descripción más habitual de sus lesiones cutáneas 276-280, aunque también puede presentarse con úlceras, ampollas, ictiosis, necrobiosis lipóidica-like, alopecia o anhidrosis.

Aunque las manifestaciones cutáneas en la linfadenopatía angioinmunoblástica (LAI) habían sido descritas como un hecho común a la presentación clínica de la enfermedad no son sin embargo norma obligada 266-69,275. En una revisión sobre manifestaciones cutáneas de la LAI, Bernstein y col. 341 las encuentran en un 44% de los casos. Más frecuentemente en forma de erupciones maculo-papulosa pruriginosa 91%, pero también bajo formas purpúricas 9 % o nodulares 4%. El paciente presentado en esta serie con un LTP tipo LAI se trataba de un anciano que reunía las características clínicas descritas en este cuadro.

La presencia de lesiones tumorales necrotizantes, ulcerativas y progresivas que afectan a la vía aérea superior es una constante en la entidad clásicamente denominada como granuloma de la línea media en 1897 por McBryde <sup>290</sup>. Tal como era uno de los casos que incluimos en este estudio (nº 66), esta puede ser una expresión clínica de algunos linfomas T periféricos <sup>291-4</sup>.

La existencia de adenopatías palpables en el 40% de los pacientes con MF/SS de nuestra série es similar a la expresada por la mayoría de los autores <sup>40,47,87,86,321,323</sup>. Destacan con una incidencia menor, entre el 20%-30% , las séries de Epstein <sup>53</sup> y Slevin <sup>342</sup> y por encima con un 70% la de Bunn <sup>85</sup>. Esto último puede ser explicado por la alta incidencia de pacientes T4 y B1 en esta série. La correlación de adenopatías palpables con los estadíos T avanzados (83% de los pacientes con tumores T3, 69% en pacientes con eritrodermia T4, 39% en pacientes con placas en >10% superficie y 0% si placas en <10%), y el que los territorios ganglionares más frecuentemente implicados sean 1º axilar e inguinal, no difiere de lo publicado con anterioridad <sup>53,87,32</sup>.

Es común en pacientes con otros LTP no MF la presencia de adenopatías generalizadas. Greer y col <sup>234</sup> lo encuentran en el 69% de 42 casos de LTP, y Borowitz y col <sup>20</sup> en un 39% (7 de 22 pacientes), aunque en más de un 80% de las séries se encuentra alguna adenopatía <sup>21-24,235-238</sup>. Es característica la presentación con adenopatías generalizadas junto a síntomas generales y analíticos característicos en LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica <sup>270,271</sup>.

### **DATOS ANALITICOS**

En lo que respecta a los datos analíticos, cabe destacar la existencia de aumentos significativos de la VSG en el 23% de los pacientes con MF/SS y hasta el 50% de los pacientes con otros LTP, y de leucocitosis, con neutrofilia y linfopenia relativas entre el 20%-25% de pacientes con LTP, y eosinofilia en el 13% de casos con MF/SS y en el 25% de otros LTP, Estos datos en cifras similares ya han sido reflejados previamente en la literatura sobre la MF <sup>15,89,321-4, 343</sup>.

Dichas alteraciones analíticas aparecen con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con LTP no MF de nuestra série.

En la literatura, los estudios de sangre periférica en pacientes con LTP no MF también revelan con alta frecuencia diversas alteraciones :anemia, neutrofilia o neutropenia, eosinofilia y trombopenia 19-24,234,235,237,238. La existencia de linfopenia , presente entre el 25% y 75% de los pacientes según séries 20,22-24,235,236, es considerado signo de mal pronóstico 24.

La elevación de la VSG y gamamaglobulinas se correlaciona con estadíos clínicos avanzados (T3 y 4), siendo considerada por algunos autores como una variable predictiva mal pronóstico 323 . En los pacientes con síndrome de Sezary se ha descrito que la linfocitosis y leucocitosis no hacen sino reflejar la presencia de células circulantes 112,326. Y dada la elevada frecuencia con que se pueden detectar células de Sezary en pacientes con eritrodermia 99, la presencia de linfocitosis en pacientes con MF/SS llevó a Epstein y col 53 a catalogarlo como signo de mal pronóstico. La presencia en esta série de leucocitosis con neutrofilia y linfopenia relativas han sido explicadas por algunos autores por la posible presencia de sobreinfecciones acompañantes 323.

La producción por los linfocitos T helper de diversas linfoquinas quimiotácticas se ha implicado como causa de la eosinofilia tanto periférica como tisular , así como que pueden representar un proceso reactivo del huesped frente a las células malignas 84.

La presencia de células de Sezary circulantes en pacientes con MF/SS es muy variable según casuísticas, aportando cifras dispares, que según se indican varían en función de las técnicas empleadas para su evaluación y el tipo de afectación cutánea 85,323.

En esta série, la mayor incidencia fué en pacientes con lesiones tumorales (83%) y eritrodérmicas(75%), aunque también se detectaron en un 42% y 33% de los pacientes con lesiones en placas en > o < del 10% de la superficie corporal respectivamente. Se ha demostrado es que hasta un 90% de pacientes en la forma eritrodérmica poseen células circulantes, y en cifras ya inferiores (42%) en formas tumorales o en placas 99. Ello hace que la delimitación entre las entidades de la MF y el SS no estén claras si se tiene en cuenta este dato. Así,para Stoolz y col 344 un porcentaje >9% de dichas células en sangre periférica

marcaría claramente la división de 43 ambas entidades. Sin embargo, Winkelmann y col <sup>345</sup> sugiere unos valores absolutos mayores de 1000 células/mm<sup>3</sup> como diagnósticos de SS, y mantiene que aquellos casos con eritrodermia y menos de dicha cifra representan un pre-Sezary. En los tres casos presentados en esta serie como SS, las cifras de células circulantes estaban claramente por encima de dichos valores, llegando a alcanzar cifras del 42% de los linfocitos circulantes, acompañándose de un cuadro clínico netamente distintivo.

Por otra parte, aunque la célula de Sezary es identificada como una célula T maligna en pacientes con síndrome de Sezary, su presencia ha sido también detectada en otras dermatosis benignas <sup>98</sup>. La demostración de que células similares pueden producirse tras estimulación inmunológica de linfocitos ha hecho que se considere como una célula T activada <sup>101</sup>.

Entre los parámetros bioquímicos, datos estadísticamente significativos eran la elevación de la LDH en el 25% de los pacientes, tanto en el grupo de MF/SS como en el de otros LTP, así como la alteración del estudio electroforético proteico a expensas principalmente de un aumento de la gammaglobulina en más de un 40% de los casos. Este último hecho es recogido repetidamente en la literatura tanto de LTP MF como no MF, y se ha relacionado con el efecto cooperador que ejercen las células T sobre los linfocitos B normales, estimulando la síntesis de inmunoglobulinas <sup>103,346</sup>. El aumento en la alfa2 globulina, recogido en el 28% de nuestros casos, aunque no mostrado en la literatura, parece tener el mismo significado que otros reactantes de fase aguda.

Sin embargo, existen pocos datos sobre el valor de los niveles de LDH en estos linfomas. En esta serie el nivel plasmático de LDH estaba aumentado en los pacientes con linfadenopatías palpables. Este hecho ha sido considerado como variable independiente predictiva de mal pronóstico en los LTP tipo MF <sup>323</sup>.

En distintas series sobre LTP no MF también se recoge una incidencia de LDH elevada. Armitage y col <sup>28</sup> la cifran en el 87% de sus casos, Weisenburg y col <sup>24</sup> en un 68%, y Borowitz y col <sup>20</sup> en un 43%. La determinación y el seguimiento de los niveles de LDH son exámenes

considerados desde hace tiempo imprescindibles para la evaluación y control de los linfomas sistémicos <sup>347</sup>. Otro parámetro bioquímico alterado en los pacientes con LTP no MF es la hipercalcemia.

## **PATOGENIA**

La presencia de diversas alteraciones inmunológicas en estos pacientes ha sido empleado por unos para apoyar su implicación patogénica, y por otros explicado mejor como un epifenómeno secundarios. De cualquier forma, alteraciones en la inmunidad humoral, expresada en la elevación de inmunoglobulinas dependientes de la célula T tales como la IgE e IgA, presente en alrededor de un 50% de nuestros casos, se hallan frecuentemente. Tan y col <sup>103</sup> y Mc Kie y col <sup>103</sup> observaron una elevación de la cifra media de Ig E. Robinowitz y col <sup>348</sup> observaron un aumento de Ig A especialmente en pacientes con lesiones tumorales. En ocasiones, esta elevación se asocia con gammapatía monoclonal <sup>103</sup>.

También la inmunidad celular retardada se ve afectada en estos enfermos: alteraciones en la respuesta linfocitaria frente a mitógenos como la fitohemaglutinina, concovalina A, pokeweed, enterotoxinas o interleucinas <sup>103,346,348</sup> han sido demostradas en nuestros resultados. La capacidad de sensibilización al DNCB está disminuída, así como las pruebas epicutáneas con antígenos habituales. No encontramos sin embargo, la relación apuntada por algunos autores, entre alteraciones y la presencia de estadíos avanzados de enfermedad <sup>349</sup>. Entre otras alteraciones inmunológicas se apuntan defectos varios en las funciones de linfocitos, granulocitos, monocitos y macrófagos <sup>350</sup>.

En el grupo de pacientes con LTP no MF también se han encontrado alteraciones inmunológicas en forma de anergia de los test cutáneos y alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas <sup>20, 22,234,236</sup>. Se ha expresado que son signos indicativos de mal pronóstico <sup>234,236</sup>, y resultado de la producción de linfoquinas por las células neoplásicas <sup>233</sup>.

Un importante avance en el estudio de la patogénesis de estos linfomas se ha producido con el descubrimiento de dos subtipos inmunofenotípicos de linfocitos T helper. El subtipo supresor o virgen está caracterizado por el antígeno CD45RA+(2H4), el cual representa un epítipo de la familia del antígeno común leucocitario. Y el subtipo CD4 inductor o memoria, cuya molécula de superficie está caracterizada por el antígeno CDw29 , que pertenece a la superfamilia de la moléculas de adhesión (integrinas). Este subtipo tiene también una alta densidad de CD45RO (UCLH1) y de las moléculas de adhesión LF3, CD2 y LF-1 157.

La aplicación del estudio inmunofenotípico de estos subtipos en sangre periférica obtuvo en esta série de pacientes un predominio del subtipo CD4+ memoria CDw29+ con una deplección de linfocito CD4+ virgen o novel en un 80% de los casos estudiados. Estos resultados se hallaban presentes tanto en pacientes con estadíos iniciales o avanzados, y con la ausencia o presencia de células circulantes. Tan sólo en un caso se halló un predominio anómalo (83%) del subtipo de células virgen CD4+CD45RA+, lo que resulta un hallazgo interesante aunque no descrito previamente ya que se trataba del único estudio realizado en una paciente con síndrome de Sezary y evidencia de una alta proporción de células circulantes.

Sterry y Mielke 159 han mostrado que los infiltrados cutáneos de LTP, tanto MF/SS como otros LTP, muestran mayoritariamente el subtipo CDw29 o memoria, aunque este subtipo también ha podido establecerse en infiltrados de dermatosis inflamatorias e incluso en piel normal 158.

La distribución en sangre periférica de individuos sanos muestra una proporción del 40%-50% de células CD4+CDw29+, mientras que el antígeno CD45RA+ está presente en el 50-60% de las células CD4+. Gilmore y col 351 han encontrado una deplección del fenotipo CD4+ virgen (CD45RA+) en la sangre periférica de pacientes con MF en estadíos iniciales. Similares resultados se han encontrado en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple, reflejando probablemente un estado de activación de las células T circulantes alterado 352.



Este exceso de células T memoria en los linfocitos de sangre periférica podría explicarse por secuestro de células virgen en la piel, lo cual no es compatible con los estudios realizados en este sentido, o bien, por la presencia de células malignas circulantes con el fenotipo de células memoria CDw29+.

Las teorías actuales sugieren que estos subgrupos de linfocitos T helper pueden reflejar estadios secuenciales de maduración del linfocito, antes y después de la activación (células virgen y memoria, respectivamente). Y este hallazgo puede ser interpretado como un dato adicional que apoya la teoría etiopatogénica de la estimulación antigénica persistente 346.

Como estas células memoria constituyen una ayuda para los linfocitos B en la producción de inmunoglobulinas 157, y además recientes estudios in vitro han demostrado la baja capacidad de respuesta frente a mitógenos PHA y Con A de este subtipo CDw29+ 353, el aumento en la proporción de estas células sobre las vírgenes podría explicar la presencia de gammapatía IgA e IgE, así como la reducción de la respuesta frente a mitógenos que ha sido descrito en pacientes con MF 103,346,348,349.

Por otro lado, la división de las células CD4 en subtipos funcionales puede tener relevancia en las poblaciones linfoides reactivas. Reinhold y col 160 han sido capaces de aislar células cooperadoras de la supresión CD45RA de los linfocitos reactivos presentes en un paciente con MF, indicando la posibilidad de que una subpoblación de linfocitos reactivos puedan reducir las respuestas inmunes, suprimiendo la inmunidad antitumoral 354.

Una cierta diátesis genética se ha postulado en la etiopatogénica de la MF. Algunos estudios han indicado una mayor frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad AW31, AW32, B8, BW35, y DR5. 50,355,356. Los estudios genéticos iniciados en esta serie de pacientes apoyan una mayor incidencia de HLA-B35 y DR 4.

El papel oncogénico de ciertos virus en la etiopatogenia de los LTP aún es objeto de controversia. Se ha demostrado una firme asociación entre la presencia de anticuerpos frente a HTLV-1 y la

leucemia/linfoma de célula T del adulto 109, 254,255. Ello estimuló la investigación de dicho retrovirus como posible factor causal en otros LTP. Así, el Grupo Germano-Escandinavo de Linfomas ha identificado la presencia de anticuerpos contra dicho retrovirus en un 11% de 315 pacientes con MF 110. No está claro el significado que ello representa. Algunos autores establecen dudas si estos pacientes tienen una MF/SS o una leucemia/linfoma de célula T del adulto con presentación atípica. Un nuevo retrovirus HTLV-5 ha sido aislado en un paciente con con LTP tipo MF/SS 357.

Dada la heterogeneidad en la apariencia y conducta biológico de este tipo de linfomas, no es improbable que esten implicados varios factores etiopatogénicos.

### **AFECTACION EXTRACUTANEA**

La afectación de médula ósea fué la única alteración visceral detectada, en la evolución, de uno de nuestros pacientes con síndrome de Sezary. Clásicamente se considera que la infiltración de la médula ósea en MF/SS es tardía. Se detecta en un número reducido de pacientes por biopsia medular y únicamente si se presentan células de sezary circulantes 84,115. Sin embargo, existe un importante número de enfermos con SS en los que la biopsia de médula ósea es negativa 112.

Llama la atención la gran discordancia respecto a porcentajes de afectación sistémica en la MF/SS. Así, Bunn y col 85 la encuentran en el 88% de sus casos, mientras que Hamminga y col 114 sólo la hallan en el 26% de los pacientes.

Podría ser una explicación ya recogida previamente 321 la selección de pacientes en estadíos muy precoces o bien que sean recogidos de centros oncológicos, con casos ya más avanzados.

Aunque la afectación extranodal es un signo frecuente de presentación de los LTP no MF, su presencia en forma de linfadenopatías generalizadas es un hallazgo prácticamente constante en la presentación del LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica 270,271.

La granulomatosis linfomatoide, aunque primariamente considerada una forma de *angeitis pulmonar*, con una alta incidencia de manifestaciones pulmonares, puede manifestarse como un síndrome completo afectando a los pulmones, piel, sistema nervioso, riñón hígado y bazo, o puede estar limitada a cualquiera de uno o más órganos. Al igual que uno de los casos que se describen en esta tesis, se han descrito casos en los cuales falta la participación pulmonar<sup>358</sup>. La afectación del sistema nervioso central se produce en cerca del 20% de los pacientes, nervios craneales en un 11%, y en el 7% afectación de sistema nervioso periférico. Excepcionalmente, un paciente en nuestra *série* fué visto por lesiones cutáneas y neuropatía periférica sin antes de la afectación pulmonar, hallazgo también casual en la literatura <sup>359</sup>. La hepatomegalia presente en este mismo paciente al que nos referimos anteriormente, se halla presente en un 12% de los casos, al igual que la esplenomegalia, y las adenopatías en torno a un 8% según estas fuentes <sup>278,279,281</sup>.

## **TRATAMIENTO Y EVOLUCION**

Al ser este estudio retrospectivo, la falta de homogeneidad y sistematización de los tratamientos empleados, así como de su distribución en los diferentes estadios clínico-patológicos, impiden llevar a cabo una valoración de la efectividad de cada uno de ellos o realizar comparaciones con los trabajos de otros autores. Cabe señalar que en un alto porcentaje de pacientes, las modalidades terapéuticas empleadas fueron varias e incluso combinadas.

La falta hasta el momento actual, de una opción terapéutica que se haya demostrado "curativa" para la MF y el SS, induce a intentar múltiples modalidades terapéuticas; para ello hay que tener en cuenta no sólo la situación clínica del enfermo, sino las posibilidades reales de llevar a cabo un determinado tratamiento y la afectación de su calidad de vida.

La causa de muerte fundamental en los pacientes con granulomatosis linfomatoide es la insuficiencia respiratoria, seguida de la sepsis. La mortalidad se sitúa en torno al 60-70% según *séries*, con una supervivencia media generalmente inferior a 12 meses <sup>277-279</sup>. La evolución total de la enfermedad en nuestra *série* fué de 2-8

meses, con una progresión de la enfermedad a pesar de los tratamientos poliquimioterápicos empleados, constatan su frecuente falta de respuesta ante cualquiera de los tratamientos que se empleen.

## **HISTOLOGIA**

No ha pretendido este estudio una revisión exhaustiva de las características histopatológicas de los LTP. Lo que la literatura viene aportando desde el siglo pasado en el terreno histopatológico de estos linfomas ya ha sido y será objeto de tesis exhaustivas en este campo.

La diversidad de patrones histológicos que se reúnen bajo el término de LTP ha sido dejada patente en las descripciones expuestas en los resultados.

En el grupo más conocido del LTP MF/SS hay que admitir que, aunque existen en la mayoría de los pacientes datos histológicos que condujeron al diagnóstico de MF/SS en conjunción con los hechos clínicos, en ocasiones fué necesario para ello la evaluación de varios especímenes de biopsia, lo que trae a consideración la utilidad de realizar múltiples biopsias para llegar a un diagnóstico más certero en aquellos casos de dificultad clínica y/o histológico.

La presencia de una alta tasa mitótica en el 7% de los casos de esta série, con expresión exclusiva en pacientes con lesiones tumorales o eritrodérmicas o estadios avanzadas, previamente ya ha sido considerado como una variable indicadora de mal pronóstico <sup>323</sup>.

Cuanto más precoz es la sospecha clínica de MF, mayores dificultades se establecen para hallar hechos histológicos convincentes. Los más frecuentes imitadores histopatológicos y clínicos en esta fase son las dermatosis espongíóticas, como la dermatitis irritativa o de contacto y, aunque menos frecuentemente, las infecciones espongíóticas por dermatofitos <sup>360,92</sup>.

Recientemente, un panel de avezados dermatólogos se reunieron para evaluar especímenes de biopsia cutánea de MF y SS. La existencia de no pocas diferencias de lectura entre ellos

y un 15% de nuevos diagnósticos cuando se repetía la lectura de los mismos especímenes les indujo a concluir que " el diagnóstico patológico en el espectro del LCCT debe ser interpretado con cautela y solamente en coonjunción con la evaluación clínica" 94.

Por otra parte, existen variantes que, aunque relativamente infrecuentes, se encuentran presentes en los especímenes de MF: variantes histológicas inusuales son la MF con vesiculación espongiótica, con mucinosis dérmica, con mayoría de infiltrados dérmicos, MF granulomatosa o MF con liquen simple crónico. Otras variantes histológicas que se acompañan también de hallazgos clínicos distintivos como la MF verrucosa o hiperqueratótica, MF pustulosa o ampollosa, MF con mucinosis folicular, MF foliculocéntrica, MF acantosis nigricans-like, MF con placas hipopigmentadas, MF púrpura pigmentosa-like o MF con infiltrados angiocéntrico 361.

Algunas de estas variantes han estado presentes en varios de los casos que constituyen esta série.

La presencia de mucinosis folicular constituyó un hecho observado en un 13% de los pacientes con MF. La incidencia según otras séries histológicas de MF/SS oscila entre un 20%-10% 221-223,234 Algunos autores apoyan la posibilidad de que una alopecia mucinosa, término utilizado indistintamente por ellos con el de mucinosis folicular, pueda transformarse en una micosis fungoide 76,362 .Clínicamente se podría distinguir la mucinosis folicular secundaria de la "benigna" por su presentación en edades más tardías y con placas infiltradas 362. Y se refiere que la histología de la mucinosis folicular asociada a la MF presenta menor acúmulo de mucina, mayor número de eosinófilos, infiltrado perianexial más intenso, con infiltrado en banda, atíпия y epidermotropismo 363, 364.

Ackerman sin embargo defiende, ante la evidencia de que la degeneración de la unidad pilosebácea con depósito de mucina puede estar presente en gran número de de biopsias de otras dermatosis inflamatorias o neoplásicas, que su presencia no es sino uno de los muchos patrones reactivos del epitelio folicular apoya el hecho de que su presencia sea considerada como un patrón histológico reactivo, abogando porque se elimine como sinónimo el término de alopecia mucinosa, siendo éste un término clínico para referirse a la presencia

de pápulas o placas que histológicamente se caracterizan por la presencia de mucinosis folicular 365.

La presencia de quistes epidérmicos en la mucinosis folicular con micosis fungoide, aunque inusual, ha sido ocasionalmente descrito, con clínica semejante a la que presenta uno de los pacientes de esta série 337,338,340.

Si bien la presencia de quistes epidérmicos es un hallazgo infrecuente, un hecho sorprendente en este paciente es el intenso infiltrado de neutrófilos intrafoliculares que presenta en algunos de los folículos, tanto clínica como histológicamente. En la literatura se describen pacientes cuyas lesiones clínicas pueden remedar lesiones de foliculitis <sup>71</sup>; sin embargo, el infiltrado descrito en estos casos es monomorfo linfocitario, diferente al hallado en este paciente, compuesto por neutrófilos.

El epitelio del folículo piloso puede ser infiltrado por células atípicas al igual que el de la epidermis, aunque en algunas biopsias de pacientes con MF la afectación del folículo es el único dato histológico de lo que se ha dado en denominar MF foliculocéntrica 366. Dicha variante se encontraba presente en la biopsia de un paciente de esta série.

La presencia de "reacciones sarcoideas" ha sido descrita en una variedad de procesos patológicos, entre los que se citan los linfomas, especialmente la enfermedad de Hodgkin, donde se ha relacionado como un factor de buen pronóstico. Los pacientes con inflamación granulomatosa en biopsias de micosis fungoide no presentan lesiones clínicamente distintivas. Estos infiltrados granulomatosos pueden aparecer apenas evidentes o dominar el cuadro histológico hasta confundir el diagnóstico con sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas. La micosis fungoide granulomatosa puede presentar pequeños granulomas tuberculoides, células gigantes dispersas, granulomas en empalizada con centros acelulares o infiltrados granulomatosos difusos 69,361.

La micosis fungoide granulomatosa fué descrita en 1970 por Ackerman y Flaxman <sup>68</sup> en un paciente que sobrevivió durante varias décadas a pesar de presentar un estadio tumoral, algo excepcional ya que pocos pacientes con lesiones tumorales sobreviven más de 10 años. Desde entonces, nuevos casos han sido publicados <sup>69,70 367 368</sup>, aunque no han confirmado el pronóstico favorable inicialmente descrito <sup>69,70,367</sup>. Los estudios inmunohistoquímicos o de biología molecular no han demostrado hallazgos concluyentes sobre su naturaleza <sup>70</sup>.

El caso nº 56 de esta série presentaba una MF granulomatosa caracterizada clínicamente por la presencia de varias placas eritematosas y discretamente descamativas de 3 años de evolución. El estudio histológico demostró la presencia de múltiples granulomas epitelioides sin células gigantes junto con la presencia de epidermotropismo y un denso infiltrado dermo-hipodérmico que contaba con la presencia de células cerebriformes. Los estudios de reordenamiento genético no pudieron demostrar monoclonalidad en el infiltrado. El tratamiento con mostaza nitrogenada obtuvo la remisión completa en la que permanece casi 3 años después.

Este caso coincide con lo expuesto anteriormente: La MF granulomatosa no presenta un patrón clínico distintivo, puede seguir una evolución favorable y tal vez el extenso componente inflamatorio y granulomatoso impide detectar suficientes poblaciones monoclonales para ser detectadas por Southern Blott.

La MF pustulosa es una de esas variantes con entidad clínico-patológica distintiva. La presencia de lesiones pustulosas sobre piel sana, tomando en palmas y plantas un aspecto dishidrótico, fué la forma de presentación clínica de una de las pacientes con MF de esta série. Las lesiones clínicas pustulosas se correlacionaban histológicamente con acúmulos de linfocitos atípicos de núcleo cerebriforme que abarcaban prácticamente todo el espesor de la epidermis, adyacentes a focos de espongiosis; contando además con la presencia en dermis de un infiltrado compuesto de estas mismas células, así como linfocitos maduros, histiocitos y algún eosinófilo y polinuclear. La presencia de mucinosis folicular se hallaba en una de las múltiples biopsias realizadas.

Cuadros histológicos similares han sido previamente descritos en casos aislados.<sup>62-67,331-335</sup>. Las ampollas han sido subcórneas, intraepidérmicas o subepidérmicas, aunque el sitio más común era subepidérmico. En ocasiones, la presencia de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos llega a ocultar a los linfocitos atípicos<sup>361</sup>. Tan sólo uno de los casos coincidía con el de esta serie al asociar la presencia de mucinosis folicular <sup>334</sup>.

Varios mecanismos han sido propuestos como responsables de este patrón: pérdida de la cohesión entre los queratinocitos basales y la lámina basal, liberación de linfoquinas que reducen la cohesión o agrupación de hendiduras formadas por microabscesos de Pautrier.

Una situación considerada análoga es la que se ha descrito en el melanoma maligno ampolloso, en el cual se producen ampollas por la invasión de melanocitos a través de la capa basal <sup>361</sup>.

Un especial interés posee la presencia de vasculitis granulomatosa en varias de las biopsias realizadas en un paciente con MF de esta serie. Tanto biopsias de piel aparentemente sana, como eritrodérmicas o ulcero-costrosas mostraron la existencia, a nivel de los vasos del plexo dérmico profundo, y en menor grado superficial, de necrosis fibrinoide de la pared, con hinchazón endotelial, e infiltración por células redondas y eosinófilos, que se extendían alrededor de los vasos formando granulomas predominantemente histiocitarios, sin observarse células gigantes. Estos hallazgos coincidían en algunas de las biopsias con epidermotropismo e infiltrados dérmicos con linfocitos atípicos, y en otras mostraban una epidermis atrófica con extensas áreas de degeneración hidrópica, y en dermis superficial edema, proliferación de capilares e infiltración dispersa por linfocitos, histiocitos y eosinófilos, sin la presencia de células atípicas.

No ha sido posible descubrir en la literatura la descripción de vasculitis granulomatosa y MF. Revisiones sobre vasculitis granulomatosa refieren su presencia no sólo en granulomatosis sistémicas, sino en varias enfermedades inflamatorias, autoinmunes, o linfoproliferativas<sup>369</sup>. Recientemente se ha descrito un caso de vasculitis granulomatosa como reacción postzoster en forma de pápulas restringidas al dermatoma previamente afecto, sugiriéndose que la



presencia de vasculitis granulomatosa fuera una reacción frente a proteínas virales 370.

Por otra parte, la rara presencia de ulceración en placas típicas de MF ha sido atribuída a vasculitis necrotizante en un paciente con inmunocomplejos circulantes 371.

No es excepcional la asociación de papulosis linfomatoide (PL) y micosis fungoide. Es posible la aparición de PL varios años antes del desarrollo de MF, como una paciente de esta série, o coincidente, o años después del comienzo de MF 81-83 372,373.

La reciente demostración en un enfermo seguido durante años de que el mismo clon de células T se hallaba presente en la papulosis linfomatoide, seguida de enfermedad de Hodgkin y posterior linfoma cutáneo de células T que desarrolló 314 viene a confirmar las ideas de Kadin sobre el origen común de una célula T helper activada para la papulosis linfomatoide, micosis fungoide, y algunos tipos de enfermedad de Hodgkin 83.

Es posible observar la transformación de algunos casos de MF en otros LTP de mayor agresividad histológica. No en vano, algunas de las séries de LTP incluyen MF transformadas 374.

No son muchos los casos bien documentados presentes en la literatura sobre transformaciones a linfoma de células grandes desde una MF, y en especial del tipo inmunoblástico presente en esta série, siendo más frecuente la variante anaplásica.

Kaudewitz y col 299 en una série de 20 pacientes con LTP de células grandes describen dos casos secundarios a MF, ambos con morfología de anaplásico (CD30+), obteniendo remisión completa uno de ellos tras la quimioterapia. Feller y Sterry 309 aportan cinco pacientes con LTP anaplásicos de células grandes desarrollados tras MF, con un marcaje de CD30 entre el 40%-70%. Nasu y col 150 publican en su série otros dos casos similares a los anteriores.

Su y col 375 describen la evolución inmunoblástica de un paciente con MF, tres meses antes de fallecer, tras 9 años de evolución de la MF; un caso totalmente superponible al descrito en esta série.

Otros LTP descritos como transformación de una MF han sido del tipo linfadenopatía angioinmunoblástica y zona T <sup>374</sup>.

Recientemente, Cerroni y col<sup>376</sup>, estableciendo como criterio de MF transformada a LTP de células grandes la presencia de >25% del infiltrado de células grandes o su disposición en nódulos, encuentran 20 casos con transformación tras revisar las biopsias de 36 pacientes con MF estadio tumoral, 5 de los cuales se clasificaron como LTP inmunoblásticos.

Los datos histológicos más característicos de la granulomatosis linfomatoide se daban cita en las biopsias cutáneas de los dos pacientes de esta série, aunque hay que destacar el hecho de que en una de las biopsias realizadas, correspondiente a una lesión nodular, se producía una afectación de la epidermis, que consistía en pequeños focos de espongirosis con marcada exocitosis por elementos mononucleares atípicos, con núcleos agrandados y ocasionalmente escotados, aunque sin llegar a formar microabscesos. Este dato es raro <sup>377</sup>, apareciendo en dos de los 22 biopsiados por James y col <sup>378</sup> y en un tercio de los casos de Kessler y col <sup>379</sup>. Los anejos también pueden aparecer en el interior de las masas tumorales como un fenómeno secundario a la afectación vascular perianexial.

El LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica presenta unos hallazgos histológicos en ganglio cuyo dato principal es la proliferación de vénulas postcapilares, con patrón arborizante y depósitos de material eosinófilo amorfo PAS+ en la membrana basal; aproximadamente un 50% de los casos muestran centros germinales "consumidos" <sup>267</sup>, formados exclusivamente por células dendríticas reticulares; y una proporción variable de inmunoblastos, células plasmáticas, epiteliodes y linfocitos atípicos. En la biopsia cutánea pueden hallarse, tal como presentaba uno de nuestros casos, datos superponibles <sup>160</sup>.

El LTP con expresión clínica de granuloma de la línea media no tiene un patrón morfológico característico, sino que puede presentarse con celularidad variada, entre las que cabe el predominio de células T

pleomórficas de pequeño y mediano tamaño que presentaba el caso referido en esta série 294.

Fuera del grupo representado por la MF/SS y aquellos cuadros con denominaciones conocidas, los LTP muestran una gran heterogeneidad histológica, lo que dificulta su clasificación. Siguiendo la clasificación de Kiel modificada <sup>27</sup> se intentan agrupar como pleomórfico de células medianas y grandes, inmunoblástico, anaplásico o inclasificables. Sin embargo, la dificultad no sólo aparece a la hora de clasificarle un observador, sino por la posibilidad de adopte diferentes patrones histológicos a lo largo de su evolución, e incluso en diferentes áreas dentro de una misma biopsia <sup>26, 244</sup>.

Los intentos de establecer una correlación entre subtipos histológicos y pronóstico han mostrado datos contrapuestos <sup>21-24, 234</sup>.

### **INMUNOFENOTIPIFICACION**

El término de LTP partió precisamente de la aplicación de la inmunohistoquímica en el estudio de los linfomas <sup>16</sup>. Define a un grupo de pacientes con linfoma no Hodgkin en los que la población tumoral muestra fenotipo T periférico, es decir, en un estadio de diferenciación postímico, y por tanto, los antígenos TdT y CD1 son negativos.

A pesar de las prometedoras consideraciones iniciales que parecían venir a definir criterios inmunohistoquímicos diagnósticos, las expectativas en su empleo para diferenciar infiltrados benignos y malignos, así como en su capacidad para sustituir al diagnóstico histológico se han visto defraudadas.

Por tanto, la aplicación de la inmunohistoquímica ha venido a situarse como un útil complemento para el diagnóstico, clasificación y patogenia de los LTP.

El criterio que se considera de mayor utilidad es la pérdida de marcadores Pan-T <sup>19-21,146,147,150</sup>. Las células T no neoplásicas suelen expresar los antígenos Pan-T CD2, CD3, CD5, y CD7 <sup>135</sup>.

Nuestros resultados se muestran concordantes con este dato. Un 81% de los pacientes de MF de esta série no expresaban el antígeno CD7

, resaltando una mayor pérdida para las lesiones eritrodérmicas y similar para las de placas o tumores. No hubo pérdida de otros marcadores Pan-T (CD2, CD3, CD5) en ninguna de las biopsias de MF. Contrariamente, en el grupo de otros LTP no MF, un 71% de los casos mostraban pérdida de alguno de estos antígenos, siendo frecuente la pérdida de 3 o más antígenos Pan-T (56%).

Piker y col <sup>147</sup>, en la série más amplia de estudios inmunofenotípicos hasta ahora realizada que reúne los datos de la Universidad de Stanford, sobre 74 pacientes con MF y 86 con otros LTP, mostraban que un 64% de los casos con MF en estadio placa no perdieron ningún marcador Pan-T, pero que en el 100% de las biopsias de MF en estadio tumoral faltaba el marcaje de alguno de estos antígenos (predominantemente uno o dos antígenos). Otros LTP no MF mostraban una pérdida de algún antígeno Pan-T en el 76% de los casos, dominando la falta de 1 o 2 antígenos, y mostrando tan sólo un 19% de los casos la pérdida de 3 o más.

La principal diferencia entre ambos estudios radica en que en nuestros resultados no hallan diferencia en el marcaje de MF en placas o tumorales, mientras que Picker y col <sup>147</sup> muestran similar marcaje de antígenos Pan-T en la MF tumoral y otros LTP no MF. En uno de los pacientes de la série objeto de esta tesis, se realizaron de forma simultánea estudios inmunohistoquímicos de lesión de placa y tumor, evidenciándose las mismas características.

La presencia de inmunofenotipos aberrantes ha sido correlacionado por Van der Putte y col <sup>380</sup> con estadios tumorales de MF, presencia de células tumorales cerebriformes grandes, transformación a células blásticas, e infiltrado dérmico difuso. Este grupo también mostraba mayor porcentaje de afectación ganglionar y visceral, así como menor supervivencia. Sin embargo, estos datos no han sido confirmados por otros estudios.

La presencia de expresiones anómalas de los subtipos de linfocitos T (CD4-CD8+, CD4-CD8-, CD4+CD8+) también se ha definido como un criterio diagnóstico de utilidad en los LTP <sup>146,147,166</sup>.

Entre los pacientes con MF, aquellos con lesiones en placas muestran mayoritariamente un subtipo cooperador (CD4+CD8-) aunque en un 2% se producen fenotipos aberrantes. Sin embargo, y al igual que ocurría con la pérdida de marcadores Pan-T, los pacientes con MF en estadio tumoral presentan un 40% de subtipos aberrantes (CD4-CD8+), aproximando sus características con las de otros LTP no MF 147.

Un 18% de los LTP no MF muestran el subtipo supresor (CD4-CD8+), un 17% la falta de expresión de ambos subtipos (CD4-CD8-), y un 1% la coexpresión de ambos (CD4+CD8+) 147.

Otros estudios circunscritos a LTP no MF han mostrado que entre las diferentes entidades que se agrupan como tal existen también diferencias. El LTP tipo linfadenopatía angioinmunoblástica está considerado por Shinoyama y Watanabe, que propusieron su inclusión dentro del grupo de LTP, como un linfoma de células maduras CD8+ 270,271. Sin embargo, otros autores 272,374, aunque encuentran una proporción variable de CD4+ y CD8+, piensan que se trata de un proceso predominantemente de células T inductoras, que es el fenotipo expresado en los casos de LAI de otras series 23.

En general, los LTP de células grandes suelen tener menor expresión de antígenos de célula T, lo cual indica la necesidad de emplear un panel de anticuerpos lo más amplio posible 19-21.

La mayoría de estos estudios no ha podido establecer correlación entre características inmunohistoquímicas y datos histológicos o pronósticos de los LTP no MF 19-21,

Se puede afirmar a la vista de estos datos que los pacientes con LTP no MF presentan una mayor proporción de inmunofenotipos aberrantes, en cuanto a la presencia de antígenos Pan-T y de subtipos cooperador y supresor.

Marcadores de activación y proliferación, aunque presentes en pacientes con MF y otros LTP de esta serie, presentaban mayor intensidad de marcaje en este último grupo. Aunque los estudios existentes sobre este tema son escasos, indican resultados similares 19,20,131, 236.

Recientemente, Houmand y col 381 demostraron una correlación entre la intensidad de marcaje frente al antígeno de proliferación Ki-67 y el grado de malignidad histológica según la clasificación de Kiel modificada. Algunos estudios previos han expresado que aquellos pacientes con más altos porcentajes de positividad frente a dicho antígeno presentaban peor pronóstico 382.

El empleo generalizado de las técnicas inmunohistoquímicas también ha permitido conocer que una parte de los cuadros clínicos caracterizados por lesiones necrotizantes y ulcerativas que afectan a la vía aérea superior, más conocidos como granuloma maligno de la línea superior, son en realidad LTP de la vía aérea superior. Ishii y col 192 comunicaron 6 casos diagnosticados previamente como granuloma letal de la línea media. En tres de ellos demostraron, empleando marcadores inmunohistológicos, que se trataban de LTP 292, 293, 294, 383. Weiss y col 23 y Kataura y col 193 publicarían posteriormente 5 casos más de linfoma nasal cuyo fenotipo era T-helper. Algunos sin embargo, son linfomas no Hodgkin B 384 o verdaderos linfomas histiocíticos 385.

En el caso que referimos en esta serie no llama excesivamente la atención el hecho de que no marquen con CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8, ya que como hemos discutido anteriormente, la presencia de inmunofenotipos aberrantes es más frecuente en LTP no MF. Resulta curioso sin embargo, que presentara CD4- cuando por microscopía electrónica se observaron gran cantidad de células cerebriformes. Lippman y col 383 y Chi-Sing y col 386 han publicado otros dos casos con características inmunohistológicas similares.

También el empleo de la inmunofenotipificación permitió demostrar que una gran parte de las granulomatosis linfomatoideas no eran vasculitis sino procesos linfoproliferativos de células T maduras, generalmente inductoras, y con cierto grado de activación 23, 185, 186, 282.

Su aplicación en ganglios linfáticos ha sido un complemento útil a la histología, mostrando según la serie de Stanford un 100% de presencia de inmunofenotipos aberrantes (pérdida de antígenos Pan-T, y en menor proporción expresión anómala de subtipos T). Aunque algunos

autores afirmaron que no era concluyente a la hora de demostrar un diagnóstico precoz o de presunción de MF en aquellos casos que faltan evidencias histológicas <sup>387</sup>, otros autores han evidenciado hallazgos indicativos de MF en 3 de los 9 pacientes con MF y linfadenopatía dermopática en el estudio histológico ganglionar<sup>388</sup>. Los resultados de nuestro estudio son muy limitados, existiendo una concordancia entre el diagnóstico histológico e inmunofenotípico.

Las más revolucionarias investigaciones en el campo de la inmunohistoquímica se encuentran actualmente en el empleo de anticuerpos contra las regiones variables (V) de la cadena beta del receptor antigénico de la célula T (RCT)<sup>136-138</sup>. Jacks y col <sup>138</sup> mostraron proliferación clonal en 10 de los 16 pacientes con MF estadio tumoral. Sin embargo, aún presenta las limitaciones de disponer de una batería de anticuerpos monoclonales contra todas las posibles fracciones V de la cadena beta del RCT, así como la posibilidad de que un linfoma haya perdido dicho receptor o bien presenten receptor gamma-delta <sup>137,138</sup>.

### **INMUNOGENOTIPIFICACION**

Los estudios de reordenamiento genético han permitido por un lado, la demostración de clonalidad, aunque no todo proceso clonal implica malignidad, y por otro lado, la confirmación de una línea celular T tanto en procesos conocidos como linfomas T, como en otros considerados hasta ahora de origen histiocítico o incierto.

No sólo permite la demostración de clonalidad, sino que ello se puede aplicar para determinar la extensión de un clon maligno a nivel del organismo (estadiaje genotípico) y evaluar la respuesta al tratamiento, evidenciando posibles recidivas durante una aparente remisión clínica <sup>168,169</sup>.

Los estudios de reordenamiento de los genes del RCT han demostrado el carácter clonal en lesiones tumorales y estadios avanzados de pacientes con MF<sup>167,171-174</sup>.

Sin embargo existe mayor dificultad en demostrar reordenamientos monoclonales en las lesiones cutáneas más iniciales, donde sería de

mayor utilidad demostrarlo, dado que con relativa frecuencia faltan criterios histológicos diagnósticos. Ninguno de los 12 pacientes en la série de Ralfkiaer y col 171 se pudo demostrar reordenamiento clonal en 64 muestras de 8 pacientes con lesiones sospechosas de MF y 6 pacientes con placas (estadíos I y II) de MF. Bignon y col 174 publicaron un paciente con MF estadio inicial que mostraba reordenamiento monoclonal. Dosaka y col 389 encontraron monoclonalidad en más del 20% de pacientes con lesiones en placas.

Recientemente, en una série de 24 pacientes con MF y lesiones de placas y eritrodermia a excepción de un caso tumoral, Zelickson y col 173 mostraron un 100% de reordenamientos monoclonales en pacientes con lesiones eritrodérmicas y en un 75% de los pacientes que presentaban placas. 4 de estos pacientes con lesiones clínicamente compatibles con MF pero sin suficientes criterios histológicos para su diagnóstico, se evidenciaron reordenamientos monoclonales, y también en 2 pacientes con placas en menos del 5% de la superficie corporal. Estos mismos autores encontraron reordenamientos clonales en 9 de los 13 pacientes diagnosticados de síndrome de Sezary.

Nuestros resultados coinciden con la literatura al mostrar un 100% de reordenamientos monoclonales en pacientes con lesiones tumorales de MF, 45% para las lesiones eritrodérmicas y 39% para las placas en > o < del 10% de la superficie corporal.

Son varias las explicaciones posibles para la menor presencia de monoclonalidad en las lesiones de estadíos iniciales de MF, aunque con mayor frecuencia se ha interpretado que indicaría el carácter policlonal de los infiltrados en los estadíos más iniciales, o bien que la población monoclonal esté presente en menos del 5% del total de la población, considerado como el límite de sensibilidad de la técnica del Southern blot. Otras posibles causas de falsos positivos son un error de técnica, la presencia de receptor gamma/delta, o la pérdida cromosómica, y excepcionalmente a que un reordenamiento clonal coincida con la banda de la línea germinal.

## **SANGRE PERIFERICA**



El análisis genotípico parece constituir una técnica muy precisa para valorar la afectación en sangre periférica de pacientes con MF/SS. No sólo permite diferenciar entre poblaciones reactivas y neoplásicas<sup>177</sup>, sino que evita la subjetividad del recuento de porcentajes o cifras absolutas de células atípicas circulantes. En la práctica totalidad de SS estudiados ( con más de un 10% de células circulantes) se han demostrado reordenamientos clonales para los genes de la cadena beta del RCT<sup>168,171-173</sup>. En un paciente con SS de esta tesis se ha mostrado reordenamiento monoclonal en s.p. sin existir en tejido cutáneo.

Los resultados obtenidos en sangre periférica de pacientes con MF en estadio de placas o tumores son variables. Se ha detectado una población monoclonal de células atípicas circulantes en sangre periférica entre un 3 y 20% de los casos estudiados, con porcentajes de células atípicas entre 0 y 15%<sup>167,168,171-173</sup>.

En esta tesis los resultados obtenidos han mostrado un alto porcentaje (37%) de reordenamientos monoclonales en sangre periférica de pacientes con MF/SS; en 5 de los 13 reordenamientos monoclonales en s.p. no se encontró monoclonalidad en el infiltrado cutáneo. Estos hallazgos vienen a apoyar la tesis anteriormente expuesta por Zelickson y col<sup>173</sup> sobre la necesidad de realizar estudios tanto en piel como en sangre periférica de pacientes con LTP.

Los estudios de reordenamiento genético han venido a confirmar las dudas sobre la utilidad del exámen citológico de células de Sezary circulantes para demostrar la afectación de sangre periférica. Bendelac y col<sup>177</sup> encontraron un 67% de células de Sezary circulantes en un paciente que no demostró clonalidad en el reordenamiento en s.p. , aunque sí lo mostraba en biopsia cutánea. En una série de 26 pacientes, Weiss y col<sup>168</sup> encontraron reordenamiento en s.p. de un paciente sin células de Sezary circulantes, y por otra parte una configuración de línea germinal en dos casos con 2-3% de células circulantes.

En 3 de los 41 estudios de inmunofenotipo en sangre periférica realizados entre los pacientes con MF/SS objeto de esta tesis, existía reordenamiento monoclonal sin evidenciarse células de Sezary circulantes y en en 17 casos que presentaban por exámen citológico

células de Sezary circulantes entre 1% y 38% no mostraron reordenamiento monoclonal.

Pôr otra parte, y como ya se refirió anteriormente, células de Sezary han sido detectadas en una variedad de dermatosis benignas <sup>98</sup>; y células similares se producen tras la estimulación inmunológica de linfocitos in vitro <sup>101</sup>. Todo ello viene a sugerir el carácter reactivo de las células Sezary circulantes.

#### **GANGLIONAR**

Aunque tan sólo se aplicó la técnica de inmunogenotipificación en el ganglio de un paciente con MF de esta série, éste mostró clonalidad aunque el estudio histológico tan sólo había demostrado una linfadenitis dermopática.

Las dificultades existentes en la valoración de la afectación ganglionar por criterios morfológicos vienen dadas, no sólo por la subjetividad de establecer unos límites entre los diferentes grados histopatológicos de afectación ganglionar, sino también para la detección de mínimos infiltrados neoplásicos enmascarados por los cambios dermopáticos reactivos.

El estudio del reordenamiento de los genes del receptor de la célula T ha evidenciado la presencia de reordenamientos clonales de la cadena beta del RCT en un 75% de las adenopatías dermopáticas de pacientes con MF/SS <sup>167,169,171</sup>, y en el 100% de los casos en estadíos IVB ( linfadenopatías con evidencia de afectación histológica) <sup>167,169</sup>. Estos hallazgos podrían explicar por qué la presencia de adenopatías palpables ha constituído ya de por sí un signo de mal pronóstico en la MF/SS, independientemente del grado de afectación histológica <sup>87,176</sup>.

La demostración de clonalidad mediante reordenamiento genético de los ganglios palpables debe ser obligada siempre que sea posible, dada la mayor sensibilidad de esta técnica frente a estudios histológicos o inmunohistoquímicos.

#### ***LTP no MF***

Los estudios de inmunogenotipificación en LTP no MF no han mostrado datos totalmente concordantes, aunque en la mayoría de los casos se han demostrado poblaciones clonales de linfocitos T 131,169,161,171,173,246,248,374.

Ramsay y col 374 realizaron la técnica de reordenamiento de los genes de la cadena beta del receptor del linfocito T, obteniendo reordenamientos monoclonales en 12 de 14 pacientes con LTP. 7 de los 8 casos de LTP descritos por Zelickson y col 173 mostraron monoclonalidad. Sin embargo, Weiss y col 248, realizando dicha técnica en 7 pacientes con LTP, no obtuvieron reordenamiento monoclonal para la cadena beta en ninguno de los casos, y uno de ellos reordenó para la cadena gamma.

La presencia de configuraciones de línea germinal en el estadio inmunogenotípico de lesiones en estadios muy iniciales de MF puede significar que en este estadio de la enfermedad las proliferaciones de células T son policlonales, o bien que contienen muy poca cantidad de células neoplásicas monoclonales para ser detectadas por Southern Blott.

Además entre un 5%-10% de los LTP presentan reordenamiento del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina 246,248. Aunque inicialmente se pensó que el reordenamiento de cadenas ligeras era específico de los linfomas B, sin embargo existen algunos LTP con reordenamiento T y de cadenas ligeras 249.

Ante lo anteriormente expuesto, parece claro que aunque el reordenamiento genético es una técnica bastante sensible y específica para determinar el carácter clonal de un infiltrado, no es una técnica sustitutiva sino complementaria del estudio inmunofenotípico para la demostración de la línea celular.

## **CONCLUSIONES**

## CLINICAS

- La frecuencia de LTP estudiados en el Servicio de Dermatología ha mostrado un incremento progresivo en la última década.

- La MF constituye el más frecuente de los LTP con afectación cutánea.

- El tiempo de evolución de las lesiones hasta el diagnóstico es mucho más prolongado en pacientes con MF (años) que con otros LTP (meses).

- Aunque la forma lesional más común en la MF sigue siendo la clásicamente establecida en el siglo pasado, puede presentarse bajo formas clínicas inusuales (pustulosa, quística, liquenoide, o lupoide).

- La presencia de lesiones tumorales ulceradas es común en aquellos LTP no MF tipos pleomórfico y de anaplásico de células grandes

- Se halla habitualmente sintomatología local, precediendo incluso a la aparición de lesiones cutáneas, en pacientes con MF/SS. Esta es excepcional en pacientes con otros LTP.

- La sintomatología general se presenta muy ocasionalmente en pacientes con MF, pero es frecuente observarla en pacientes con otros LTP.

- La afectación extracutánea en pacientes con MF en el momento del diagnóstico está limitada a la invasión ganglionar. Su frecuencia está en directa relación con la agresividad del estadio clínico cutánea.

- En pacientes con otros LTP no MF la afectación extracutánea es un hallazgo habitual en el momento del diagnóstico.

- Se evidencian células de Sezary circulantes en más de la mitad de los pacientes con MF. Su presencia es directamente proporcional con estadíos clínicos cutáneos y ganglionares avanzados.

- Las alteraciones analíticas más significativas son la elevación de la LDH, VSG y las gammaglobulinas. Estas alteraciones se presentan con mayor frecuencia en pacientes con estadíos clínicos cutáneos avanzados y adenopatías palpables.

- Es común la aplicación de terapéuticas sistémicas más agresivas en pacientes con otros LTP no MF.

- No se ha podido establecer una terapéutica "curativa" en los LTP.

- La supervivencia de los pacientes con MF/SS es elevada y directamente correlacionada con estadíos clínicos iniciales. La mayoría de los pacientes con otros LTP no MF presentan bajos índices de supervivencia.

- La mortalidad de los pacientes con MF es escasa, y se relaciona con estadíos clínicos avanzados. Los pacientes con otros LTP no MF muestran una elevada mortalidad.

## **ETIOPATOGENICAS**

- La presencia de anticuerpos circulantes frente al citomegalovirus y virus de Epstein-Barr en pacientes con LTP, suscita un posible papel etiopatogénico de ciertas infecciones virales.

- El predominio de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B 35 y DR 4 puede indicar una posible predisposición genética en el desarrollo del LTP.

- Se ha demostrado la presencia de alteraciones de la inmunidad humoral y celular asociadas al LTP. No es posible determinar a la luz de estos resultados si dichas alteraciones inmunológicas influyen en su génesis o son un fenómeno secundario.

- La aplicación del estudio inmunofenotípico de los linfocitos circulantes revela que los pacientes con LTP tienen una significativa reducción en el porcentaje de células T4 con un fenotipo virgen (CD45RA), y aumento de células T memoria (CDw39).

Basándose en la teoría de que estos subgrupos de linfocitos T4 reflejan estadios secuenciales de maduración del linfocito antes y después de la activación (células virgen o memoria, respectivamente), el hallazgo de un predominio de células T memoria podría apoyar la teoría de la estimulación antigénica persistente en la etiopatogénesis de los LTP.

- La expresión de CD1a demuestra la presencia de abundantes células de Langerhans en el infiltrado de los LTP. Ello podría apoyar la teoría que se relaciona con su función como presentadora de antígenos.

## **HISTOLOGICAS**

- La existencia de epidermotropismo es prácticamente constante en la biopsias de pacientes con MF/SS, aunque su demostración puede precisar de repetidas biopsias.

- Es común observar la ausencia de epidermotropismo y una mayor profundidad del infiltrado en pacientes con lesiones tumorales.

- La presencia de una tasa mitótica elevada se correlaciona con estadios clínicos avanzados.

- La mucinosis folicular puede ser un patrón histológico presente en un 13% de la MF, sin lesiones cutáneas específicas.

- Variantes histológicas inusuales en la MF son las formas de MF granulomatosa, pustulosa, con mucinosis folicular y quistes epidérmicos, o con vasculitis granulomatosa.

- Son datos útiles en el diagnóstico histológico de los LTP no MF la constitución, localización y distribución del infiltrado, la apariencia morfológica y celularidad predominante, así como la afectación vascular.

## **INMUNOFENOTIPICAS**

- Las células tumorales presentes en las lesiones cutáneas de LTP expresan mayoritariamente el fenotipo T helper ( 96% en MF/SS y 71% en otros LTP no MF).

- La expresión antigénica anómala de los subtipos CD4 y CD8 (CD4+CD8+, CD4-CD8-, CD4-CD8+), es un hallazgo sugestivo, si bien poco frecuente, de LTP.

- La pérdida de expresión de antígenos Pan-T se produce en más del 70% de los pacientes con LTP. En la MF no se observa la ausencia de más de un marcador Pan-T, mientras que otros LTP no MF presentan habitualmente pérdida de dos o más antígenos

- Frecuentemente los LTP demuestran expresión de marcadores de activación y proliferación. Esta expresión es cuantitativamente más elevada en pacientes con otros LTP no MF.

## **INMUNOGENOTIPICAS**

- Los LTP demuestran en la mayoría de los casos que son procesos linfoproliferativos clonales T.

- Las lesiones tumorales presentan clonalidad constantemente, pero no las lesiones eritodérmicas o en placas. Su ausencia en dichos estadíos puede explicarse porque en su origen las células no partan de un sólo clon, o bien por la existencia de falsos negativos como: población insuficiente de células tumorales para ser detectadas por esta técnica, pérdida cromosómica o expresión de receptores gamma/delta.

- El reordenamiento genético de los linfocitos circulantes detecta poblaciones clonales en pacientes que aparentemente no presentan células circulantes por exámen citológico. Esto puede indicar una mayor



sensibilidad de esta técnica para detectar afectación de sangre periférica.

- En un cierto porcentaje de pacientes con células de Sezary circulantes no se evidencia monoclonalidad. Los linfocitos circulantes identificados como células de Sezary podrían ser reactivos en lugar de neoplásicos.

- Las técnicas de reordenamiento genético podrían ser más sensibles que la inmunofenotipificación y el examen histológico para detectar afectación de ganglios periféricos .

- De lo anteriormente expuesto se deduce que debe intentarse aplicar al estudio de los linfomas cutáneos de células T periféricas todas las investigaciones que en el campo clínico, histológico e inmunológico estén a nuestro alcance. Todo ello propiciaría un mejor conocimiento de estas entidades y , por lo tanto, un enfoque terapéutico más idóneo.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 KAUDEWITZ P, BRAUN-FALCO O: Malignat cutaneous lymphomas. En Recent Advances in Dermatology. Edit. Champion RH. Churchill Livingstone, Edimburg, 1991, pag 3348.
- 2 IGLESIAS L, CONDE JM: Linfomas cutáneos de células T. Gaceta Dermatológica III (4): 325-356, 1982 .
- 3 SANCHEZ YUS E: Trabajos de la I Cátedra de Dermatología de la U. Complutense de Madrid. Edit. Idepsa, Madrid. 1978.
- 4 RAPPAPORTH, WINTER WS, HICKS ES: Follicular limphoma. A reevaluation of its position in the schema of malignant lymphoma based on survey of 253 cases. Cancer 9: 792-813, 1956.
- 5 RAPPAPORT H: Atlas of tumor pathology. Secc III, fasc 8. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC, 1966.
- 6 LENNERT K, STEIN H, KAISERLING E: Cytological and funtional criteria for the classification of malignant lymphomata. Br J Cancer 31: 29-43, 1975.
- 7 LUKES RJ, COLLINS RD: New approacher to the classification of the lymphomata. Br J Cancer 31: 1-28, 1975.
- 8 GERARD -MARCHANT R, HAMLIN I, LENNERT K. Classification of non-Hodgkin's lymphoma. Lancet ii: 406-408, 1974.
- 9 DEGOS R, OSSIPOWSKI B, CIVATTE J, TOURAINE R: Reticulosis histiomonocytaires. Ann Dermatol Syph 84: 125-134, 1957.
- 10 LAPERE S: Essaipour une neilleurs comprehension des hematodermis malignes. G Ital Dermatol 107: 877-895, 1966.
- 11 BURG G, BRAUN-FALCO O: Classification and diferentiation of cutaneous lymphomas. Br J Dermatol 95: 597-621, 1975.
- 12 EDELSON RL: Cutaneous T cell lymphomas- perspective. Ann Intern Med 83: 548-552, 1974
- 13 LAMBERG SI, BUNN PA: Preecedings of the workshop on cutaneous T cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome. Cancer Treat Rep 63: 561-736, 1979.
- 14 GARVIN AJ: The histopathologic classification of cutaneous lymphomas. Dermatologic Clinics 3: 587-591, 1985.
- 15 IGLESIAS L: Linfomas cutáneos de células T. Avances en Dermatología, 23-74, 1988.
- 16 WALDRON JA, LEECH JH, GLICK AD, FLEZNER JM, COLLINS RD: Malignant lymphoma of peripheral T cell lymphoma: T-lymphocyte origen Cancer 140: 1604-1617, 1977
- 17 JAFFE ES, COSSMAN J, FISHER RI: immunologic, pathologic and clinical analysis of peripheral T cell lymphomas. Blood 58: Suppl 1:160a, 1981.
- 18 "The non-Hodgkin lymphoma pathologic project". National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin

- 
- lymphomas. Summary and description of a working formulation of clinical usage. *Cancer* 49: 2112-2135, 1982.
- 19 WEISS LM, CRABTREE GS, ROUSE RV, WARNKE RA: Morfologic and immunologic characterization of 50 peripheral T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 118: 316-324, 1985.
- 20 BOROWITZ MJ, REICHERT TA, BRYNES RK, COUSAR JB, : The phenotipic diversity of pheripheral T-cell lymphomas. *Human Pathol* 17: 567-574, 1986.
- 21 HORNING SJ, WEISS LM, CRABTREE GS, WARNKE RA: Clinical and phenotypinc diversity of T cell lymphomas. *Blood* 67: 1578-1582, 1986.
- 22 BRISBANE JU, BERMAN LD, NEIMAN RS: Peripheral T cell lymphoma: a clinicopathologic study of nine cases. *Am J Clin Pathol* 79: 285-293, 1983.
- 23 WEIS JW, WINTER MW, PHYLIKY RL, BANKS PM: Peripheral T-cell lymphomas: Histologic, immunologic, and clinical characterization. *Mayo Clin Proc* 61: 411-426, 1986.
- 24 WEISEMBURG DD, LINDER J, ARMITAGE JQ: Peripheral T-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 42 cases. *Hematol Oncol* 5: 175-187, 1987.
- 25 STEIN H, DALLENBACH F: "Monoclonal antibodies: Characterization and diagnosis of malignant lymphomas and otrese skin neoplasms" *Dermatology of five continents. Proceeding of the XVII World Congress of Dermatology, Berlin, 24-29, 1987.*
- 26 SUCHI T, LENNERT K, TU LY, KIKUCHI M, SATO E, STANSFELD AG: Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T cell lymphomas: a proposal for their classification. *J Clin Pathol* 40: 993-1015, 1987.
- 27 STANSFELD AG, DIEBOLD J, NOEL H. Update Kiel classification for lymphomas. *Lancet* i: 292-293, 1988.
- 28 ARMITAGE JO, GREER JP, LEVINE AM, WEISENBURGER D: Peripheral T cell lymphoma. *Cancer* 63: 158-163, 1989.
- 29 KERL H, CERRONI L, BURG G: The morphologic spectrum of T-cell lymphomas of the skin: A proposal for a new classification. *Seminars in Diagnostic Pathology* 8: 55-61, 1991.
- 30 ALIBERT JLM: Description des maladies de la peau; observées a l'Hospital St. Louis. Paris, 1806, Barrois Lâiné et Fils.
- 31 BAZIN E: Lecons sur le traitement des maladies chroniques en general affections de la peau en particulier par l'emploi compare des eaux minerales de l'hydrotherapie et des moyens pharmaceutiques. Paris, 1870, Adrein Delahaye, pag. 425.

- 
- 32 VIDAL E, BROCCO L: Etude sur le mycosis fungoide. *Le France Medical* 2: 946, 957, 969, 983, 993, 1005, 1019, 1085, 1885.
- 33 BRESNIER E; HALLOPEAU H: On the erythrodermia of mycosis fungoides. *J Cutan Genitourin Dis* 10: 453, 1892.
- 34 SEZARY A, BOUVRAIN Y: Erythrodermie avec presence de cellules monstreuses dans le sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 45: 254-260, 1938.
- 35 TASWELL HF, WINKELMANN RK: Sezary syndrome - a malignant reticulemic erythroderma. *JAMA* 117: 465-472, 1961.
- 36 LUTZNER MA, JORDAN HW: The ultrastructure of an abnormal cell in sezary's syndrome. *Blood* 31: 719-726, 1968.
- 37 CLEDENNING WE, BRECHER G, VAN SCOTT EJ: Mycosis fungoide: relationship to malignant cutaneous reticulosis and the Sezary syndrome. *Arch dermatol* 89: 785-792, 1964
- 38 LUTZNER MA, EMERIT I, DUREPAIRE R: Cytogenetic, cytophotometric and ultrastructural study of large cerebriform cells of Sezary syndrome and description of a small cell variant. *J Natl Cancer Inst* 50: 1145-1162, 1973.
- 39 BROUET JC, FLANDRIN G, SELIGMANN M: Indications of the thymus derive nature of the proliferating cells in six patients with Sezary syndrome. *N Engl J Med* 189: 341-344, 1973.
- 40 RAPPAPORT H, THOMAS LB: Mycosis fungoides: The pathology extracutaneous involvement. *Cancer* 34: 1198-1229, 1974.
- 41 BERGER CL, WARBURTON D, RAAFAT J: Cutaneous T cell lymphoma: Neoplasm of T cells with helper activity. *Blod* 53: 642-651, 1979.
- 42 KUNG PC; Cutaneous T cell lymphoma. Characterization by monoclonal antibodies. *Blood* 57: 261-273, 1981.
- 43 EDELCON, R.L.: Cutaneous T cell lymphoma: Mycosis fungoides, Sezary syndrome, and other variants. *J Am Acad Dermatol* 2: 89-106, 1980.
- 44 WOROBEK-VICTOR SM. Cutaneous T cell lymphoma. *NJ Med* 86: 395-400, 1989.
- 45 FISHMANN AB, BUNN PA, GUCCION JG: Exposure to chemicals, physical agents, and biologic agents in mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Cancer Treat Rep* 63: 591-596, 1979.
- 46 GREENE MH, DALAGER NA, LAMBERT SI: Mycosis fungoides: Epidemiologic observations. *Cancer Treat Rep* 63: 597-606, 1979.
- 47 COHEN SR, STENN KS, BRAVERMAN IM: Mycosis fungoides: clinico-pathologic relationships, survival and therapy in 59 patients, with observations on occupation as a new prognostic factor. *Cancer*, 46: 2654-2666, 1980.

- 
- 48 TUYP E, BURGOYNE A, AICHISON T: A case-control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 123:196-200, 1987.
- 49 WHITMORE AS, HOLLY EA, LEE IM: Mycosis fungoides in relation to environmental exposure and immune response. *J Nat Cancer Inst* 81: 1560-7, 1989.
- 50 MACKIE R, DICK HM, DESOUSA MB: HLA and Mycosis fungoides. *Lancet* 1: 1179-1182, 1976.
- 51 BRAUN FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH, WINKELMANN RK: Malignant Cutaneous Lymphomas. In *Dermatology*. Chapter 61, 3ª edición. Springer-Verlag, Berlin, 1083-1101, 1984.
- 52 PETERS MS, THIBODEAU SN, WHITE JWJR, WINKELMANN RK: Mycosis fungoides in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 22: 1011-1018, 1990.
- 53 EPSTEIN EH, LEVIN DL, CROFT JD, LUTZNER MA: Mycosis fungoides: survival, prognostic features, response to therapy, and autopsy findings. *Medicine* 15:61-72, 1972.
- 54 GREEN SB, BYAR DP, LAMBERG SI: Prognostic variables in Mycosis fungoides. *Cancer* 47: 2671-2677, 1981.
- 55 WEINSTOCK MA, HORM JW: Population-based estimate of survival and determinants of prognosis in patients with mycosis fungoides. *Cancer* 62: 1658-1661, 1988.
- 56 ABEL EA: Clinical features of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Clinics* 3:647-664, 1985.
- 57 VELJSTGAARD GL, EDELSON RL: Cutaneous T-cell lymphomas. En Jordan RE: *Immunologic disease of the skin*. Appleton & Lange. London 1991, 553-568.
- 58 ZACKHEIM HS, EPSTEIN EH, GREKIN DA: Mycosis fungoides presenting as areas of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 6:340-345, 1982.
- 59 BREATHNACH SM, MCKEE PH, SMITH NP: Hypopigmented mycosis fungoides: report of five cases with ultrastructural observations. *Br J Dermatol* 106:643-649, 1982.
- 60 PRICE NM, FUKS ZY, HOFFMAN TE: Hyperkeratotic and verrucous features of mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 113: 57-60, 1977.
- 61 STASCKO T, VANDER PLOEG DE, DE VILLEZ RL: Hyperkeratotic mycosis fungoides restricted to the palms. *J Am Acad Dermatol* 7: 792-796, 1982.
- 62 ROENIGK HH, CASTROVINCI AJ: Mycosis fungoides bullosa. *Arch Dermatol* 104:402-406, 1971.

- 
- 63 GARB J, WISE F: Mycosis fungoides with bullous lesions. Arch Dermatol 48:359-361, 1953.
- 64 LORTAD-JACOB L: Mycosis fungoide a elements bullous, ulceroux, de forme cyclique on polycyclique. Bull Soc Fr Dermatol Syph 33:623, 1926,
- 65 ACKERMAN BA, MILLER RC, SHAPIRO L: Pustular mycosis fungoides. Arch Dermatol 93: 221-225, 1966.
- 66 GALLEG0 MA, CORELL A, ARNAIZ, VANACLOCHA F, IGLESIAS L: Forma peculiar pustulosa de linfoma cutáneo de células T. Aplicación de la técnica de reordenamiento del DNA. Actas Dermo-Sif 79:173-178, 1988.
- 67 MORENO JC, ORTEGA M, CONEJO-MIR JS, SANCHEZ-PEDREÑO P: Palmoplantar pustulosis as a manifestation of cutaneous T cell lymphoma (mycosis fungoides). J Am Acad dermatol 23:758-759, 1990.
- 68 ACKERMAN B, FLAXMAN BA: Granulomatous mycosis fungoides. Br J Dermatol 106:643-649, 1970.
- 69 LEB0IT PE, ZACKHEIM HS, WHITE CR: Granulomatous variants of cutaneous mycosis fungoides and granulomatous slack skin. Am J Surg Pathol 12:83-95, 1988.
- 70 ARGENTI ZB, GOEKEN JA, PIETTE, WW, MADISON KC: Granulomatous mycosis fungoides. Am J Dermatopathol 14:200-210, 1992.
- 71 PIPER HG: Follicular papulosis and acneiform pictures of mycosis fungoides. Hautarzt 11:462-465, 1960.
- 72 GRANSTEIN RD, SOTER NA, HAYNES HA: Necrotizing vasculitis within cutaneous lesions of mycosis fungoides. J Am Acad dermatol 9:128-133, 1983.
- 73 WINKELMANN RK: Controversies in T-cell skin disease mycosis fungoide and Sezary syndrome. In Epstein (ed). Controversies in Dermatologic. WB Saunder Co. Philadelphia, 1984.
- 74 JABLONSKA S, CHORCELSKI T, LANCUCI J: Mucinosis follicularis. Hautarzt 10:27-33, 1959.
- 75 BRAUN-FALCO O: Mucophonerosis intrafollicularis et seboglandularis. Dermatol Wochenschr 136: 289-1303, 1957.
- 76 EMMEERSON RW: Follicular mucinosis a study of 47 patients. Br J Dermatol 81:395-413, 1969.
- 77 SOTO J, CONTRERAS F, PATRON M: Alopecia mucinosa asociada a micosis fungoide. Actas Dermo-Sif 70: 575-584, 1979.
- 78 GIBSON LE, MULLER SA, LEIFERMAN KM: Follicular mucinosis: clinical and histopathological study. J Am Acad Dermatol 20: 441-446, 1989.

- 
- 79 BORREGO L, GIL R, HERGUETA P, PEREZ L, VANACLOCHA F: Mucinosi follicular y micosis fungoide de expresi3n at3pica. *Actas Dermo-Sif* 82: 529-533, 1991.
- 80 LAMBERT WC: The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 5: 375, 1981.
- 81 ARONSON A, JOHNSON N, TEGNER E y col: Transient lymphomatoid papulosis in mycosis fungoide. *Acta Dermat Vener (Stockh)* 62: 529-531, 1982.
- 82 KARDASSHIAN HL, ZACKHEIM HS, EGBERT BM: Lymphomatoid papulosis associated with paque-stage and granulomatous mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 21: 1175-1180, 1985.
- 83 KADIN ME: Common activated helper T-cell origin for lymphomatoid papulosis, mycosis fungoides and some types of Hodgkin's disease. *Lancet* ii: 864-865, 1985.
- 84 PATERSON JA, EDELSON RL: Linfoma cut3neo de c3lulas T y con infiltraciones leuc3micas y linfomatosas de la piel
- 85 BUNN PA, HUBERMAN MS, WHANG-PENG J: Prospective staging evaluation of patients with cutaneous T-cell lymphomas. Demonstration of a high frequency of extracutaneous dissemination. *Ann Int Med* 93: 223-230, 1980.
- 86 HAMMINGA L, MULDER JD, EVANS C, SCHEFFER E, MEYER CJL, VAN VLOTEN WA: Staging lymphography with respect to lymph node histology, treatment, and follow-up in patients with mycosis fungoides. *Cancer* 47: 692-697, 1981.
- 87 COLBI TV, BURKE JS, HOPPE RT: Lymphonode biopsy in mycosis fungoide. *Cancer* 47:107-1010, 1981.
- 88 GREIM M: Staging procedures in mycosis fungoides. *Br J Cancer* 31(Suppl II):362-366, 1975.
- 89 CARNEY DN, BUNN PA: Manifestations of cutaneous T cell lymphomas. *J Dermatol Surg Oncol* 6:369-378, 1980.
- 90 RAPPAPORT H, THOMAS LB: Mycosis fungoide: the pathology of extracutaneous involvement. *Cancer* 34:1198-1207, 1974.
- 91 LONG JC, MIHM MC: Mycosis fungoides with extracutaneous dissemination: a distinct clinicopathologic entity. *Cancer* 34:1745-1753, 1974.
- 92 LEBOIT PE: Cutaneous lymphomas and their histopathologic imitators. *Seminars in Dermatology*, 5:322-333, 1986.
- 93 LEVER WF, SCHAMBURG-LEVER G: Histopathology of the skin. J.B. Lippincott Co, Philadelphia 1989.
- 94 OLERUD JE, KULIN PA, CHEW DE, CARLSEN RA, HAMMAR SP, WEIR TW, PATTERSON SD, BOLEN JW, KADIN ME, BARKER E, KIDD PG, MCNUTT MA, PIEPKORN MW: Cutaneous T-cell lymphoma. Evaluation of pretreatment



- 
- skin biopsy specimens by a panel of pathologists. *Arch Dermatol* 128:501-507, 1992.
- 95 SCHEFFER E, MEIJER JL, VAN VLOTEN WA: Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Cancer* 45:147-148, 1980.
- 96 SCHEIN PS, MACDONALD JS, EDELSON R: Cutaneous T cell lymphoma. *Cancer* 38: 1859-1861, 1976.
- 97 LUTZNER MA, HOBBS, JW, HORVATH P: Ultrastructure of an abnormal cell in Sezary syndrome, mycosis fungoides, and parapsoriasis en plaques. *Arch Dermatol* 103: 375-386, 1971.
- 98 DUNCAN SC, WINKWELMANN RK: Circulating Sezary cells in hospitalized dermatology patients. *Br J Dermatol* 99: 171-175, 1971.
- 99 SCHECHTER GP: Blood and lymph node T lymphocytes in cutaneous T cell lymphoma: evaluation by light microscopy. *Cancer Treat Rep* 63:571-576, 1979.
- 100 WIESELTHIER JS, KOH HK: Sezary syndrome: Diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 22: 381-401, 1990.
- 101 YECKLEY JA: Production of Sezary-like cells from normal lymphocytes. *Arch Dermatol* 111: 29-35, 1975.
- 102 YOSHIDA T: Migration inhibition in serum and cell supernatants in patients with Sezary syndrome. *J Immunol* 114: 914-918, 1975.
- 103 MACKIE R: Lymphocyte abnormalities in mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 94:173-179, 1976.
- 104 JOYNER MV: Cutaneous T-cell lymphomas in association with monoclonal gammopathy. *Arch Dermatol* 115: 326-329, 1979.
- 105 STREILIN JW: Skin-associated lymphoid tissue (SALT): origin and functions. *J Invest Dermatol* 80:12s-16s, 1983.
- 106 SPERLING M, KAUDEWITZ P, BRAUN-FALCO O: Reactivity of T-cells in mycosis fungoides exhibiting marked epidermotropism with the monoclonal antibody HML-1 that defines a membrane molecule on human mucosal lymphocytes. *Am J Pathol* 134:955-960, 1989.
- 107 PICKER LJ, MICHIE SA, ROTT LS, BUTCHER C: A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites. *Am J Pathol* 136:1053-1068, 1990.
- 108 TOBACK AC, EDELSON RL: Pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Clinics* 3: 605-614, 1985.
- 109 POPOVIC M, REITZ MS, SARGADHARAN MG: The virus of Japanese adult T cell leukaemia is a member of the human T cell leukaemia virus group. *Nature* 300: 63-66, 1982.

- 
- 110 WANTZIN GL, THOMSEN K: Occurrence in human T cell lymphotropic virus (type 1) antibodies in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 15:599-602, 1986.
- 111 FUCKS ZY, BAGSHOW MA, FARBER EM: Prognostic signs and the management of mycosis fungoides. *Cancer* 32:1385-1395, 1973.
- 112 LUTZNER M, EDELSON R, SCHEIN PH, GREEN I: Cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 83: 534-552, 1975.
- 113 VONDERHEID EC, VAN SCOTT EJ, WALLNER PE, JOHNSON WC: Topical chemotherapy and immunotherapy of mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 113: 454-462, 1977.
- 114 HAMMINGA L, HERMANS J, NOORDIJK K, MEIJER JL, VAN VLOTEN WA: Cutaneous T-cell lymphoma: Clinicopathological relationships, therapy and survival in ninety-two patients. *Br J Dermatol* 107:145-156, 1982.
- 115 LAMBERT SI, GREEN SB, PYAR DP: Clinical staging for cutaneous T cell lymphomas. *Ann Int Med* 100: 187-195, 1984.
- 116 VAN DER LOO EM, VAN VLOTEN WA, CORNELISSE CJ: The relevance of morphometry in the differential diagnosis of cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 104:257-269, 1981.
- 117 MCNUTT N, CRAIN WR: Quantitative electron microscopic comparison of lymphocyte nuclear contour in mycosis fungoides and benign infiltrates in skin. *Cancer* 47:698-709, 1981.
- 118 VAN DER LOO, EM, CORNELISSE CJ, VAN VLOTEN WA: Diagnostic morphometry of isolated lymph node cells from patients with mycosis fungoides and Sezary's syndrome. *Virchow Arch (Cell Pathol.)* 33:107-116, 1980.
- 119 VAN VLOTEN WA, WILLEMZE R: New techniques in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Clinics* 3:665-672, 1985.
- 120 LESSANA-LEIBOWITCH M, PRADO A, PALANGIE A: The diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma by morphometric evaluation of cellular infiltrate using semithin sections. *Br J Dermatol* 110:511-521, 1984.
- 121 VAN VLOTEN WA, SCHABERG A, VAN DER PLOEG M: Cytophotometric studies on mycosis fungoides and other cutaneous reticuloses. *Bull Cancer* 64:249-258, 1977.
- 122 VAN VLOTEN WA, SCHEFFER E, MEIJER JL: DNA cytophotometry of lymph-node imprints from patients with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 73:275-277, 1979.
- 123 BUNN PA, WHANG-PENG J, CARNEY DN: DNA content analysis by flow cytometry and cytogenetic analysis in mycosis fungoides and Sezary's syndrome. *J Clin Invest* 65:1440-1448, 1980.
- 124 LANGE-WANTZIN G, LARSEN JK, CHRISTENSEN IJ: Aneuploidy in cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 63: 283-289, 1983.

- 
- 125 WHANG PENG J, BUNN PA, KNUTSEN T: Cytogenetic abnormalities in patients with cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 63:575-580, 1979.
- 126 BRUBAKER DB, WHITESIDE TL: Localization of human  $\text{CT}$  lymphocytes in tissue sections by a rosetting technique. *Am J Pathol* 88:323-327, 1977.
- 127 CHU AC, MACDONALD DM: Identification in situ of T lymphocytes in the dermal and epidermal infiltrates of mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 100:177-180, 1979.
- 128 KUNG PC, GOLDSTEIN G, REINHERZ EL, SCHLOSSMAN SF: Monoclonal antibodies defining distinctive human T-cell surface antigens. *Science* 206:347-349, 1979.
- 129 REINHERZ EL, SCHLOSSMAN SF: The differentiation and function of human T lymphocytes. *Cell* 19:821-827, 1980.
- 130 BERNARD A, BOUMSELL L, HILLC,: Joint report of the first international workshop on human leucocyte differentiation antigens by the investigators of the participating laboratories, *Leucocyte Typing: Human Leucocyte Differentiation Antigens Selected by Monoclonal Antibodies*. Edited by Bernard A, Boumsell I, Dausset J, Milstein C, Schlossman SF: Berlin, Springer-Verlag, 1984, 9-142.
- 131 KNOWLES DM: Immunophenotypic and antigen receptor gene rearrangement analysis in T cell neoplasia. *Am J Pathol* 134:761-785, 1989.
- 132 VAN DONGEN JJM, HOOIJKAAS H, COMANS-BITTER M, HAHLEN K, DEKLEIN A: Human bone marrow cells positive for terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT), HLA-DR, and a T-cell marker may represent prothymocytes. *J Immunol* 135:3144-4150, 1985.
- 133 PITTALUGA S, RAFFELD M, LIPFORD EH, COSSMAN J: 3A1 (CD7) expression precedes T gene rearrangements in precursors T (lymphoblastic) neoplasms. *Blood* 68:134-139, 1986.
- 134 LINK MP, STEWART SJ, WARMKE RA, LEVY R: Discordance between surface and cytoplasmic expression of the Leu4 (T3) antigen in thymocytes and in blast cells from childhood T lymphoblastic malignancies. *J Clin Invest* 76:248-253, 1985.
- 135 HAYNES BF, MANN DL, HELMER ME, SCHOER JA, SHELHAMER JH, EISEISENBARTH GS: Characterization of a monoclonal antibody that defines an immunoregulatory T-cell subset for immunoglobulin synthesis in human. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:2914-2918, 1980.
- 136 CLARK DM, BOYLSTON AW: T-cell antigen receptor beta-chain variable region families: A study of their distribution in normal and reactive tissue. *J Pathol* 158:9-12, 1989.

- 
- 137 CLARK DM, BOYLSTON AW, HALL PA : Antibodies to T cell antigen receptor beta chain families detect monoclonal T cell proliferation. *Lancet* 2:835-837, 1986.
- 138 JACK AS, BOYLSTON AW, CARREL S: Cutaneous T cell lymphoma cells employ a restricted range of T-cell antigen receptor variable region genes. *Am J Pathol* 136:17-21, 1990.
- 139 DAVEYFR, GATTER KC, RALFKIAER E: Immunophenotyping of non-Hodgkin's lymphomas using a panel of antibodies on paraffin embedded tissues. *Am J Pathol* 129:54-63, 1987.
- 140 HAUSCHILD A, STERRY W: Formalin-resistant leukocyte surface antigens. *Am J Pathol* 135:177-184, 1989.
- 141 CLARKJR, WILLIAMS ME, SWERDLOW SH: Detection of B-and T-cells in paraffin-embedded tissue sections. Diagnostic utility of commercially obtained 4KB5 and UCHL1. *Am J Clin Pathol* 93:58-69, 1990.
- 142 MASON DY, CORDELL J, BROWN M: Detection of T cells in paraffin embedded tissue using antibodies against a peptide sequence from the CD3 antigen. *J Clin Pathol* 42:1194-1200, 1988
- 143 KRAJEUWKI AS, MYSKOW MW, SALTER DM : Diagnosis of T cell lymphomas using betaF1 ant T-cell receptor beta chain antibody. *Histopathology* 15:239-247, 1988.
- 144 ALFKIAER E: Immunohistological markers for the diagnosis of cutaneous lymphomas. *Seminars in Diagnostic Pathology* 8:62-72, 1991.
- 145 HASTRUP N, PALLSEN G, RALFKIAER e: Use of monoclonal antibodies for the diagnosis of T-cell malignancies. Applications and limitations. *Leukemia Lymphoma* 2:35-45, 1990.
- 146 PICKER LJ, WEISS LM, MEDEIROS JL, WOOD GS, WARNKE RA: Immunophenotypic criteria for the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. *AmJ Pathol* 128:181-201, 1987.
- 147 KNOWLES DM, HALPER JP, JAKOBIEC FA: The immunologic characterization of 40 extranodal lymphoid infiltrates: usefulness in distinguishing between benign pseudolymphoma and malignant lymphoma. *Cancer* 49:2321-2335, 1982.
- 148 LAINER LL, RUITENBERG JJ, PHILIPS JH, : Human CD3+ lymphocytes that express neither CD4 nor CD8 antigens. *J Exp Med* 164: 339-344, 1986.
- 149 KNOWLES DM: Lymphoid cell markers: their distribution and usefulness in the immunophenotypic analyses of lymphoid neoplasms. *Am J Surg Pathol* 9(Supp): 85-108, 1985.

- 
- 150 NASU K, SAID J, VONDERHEID E, OLERUD J, SAKO D, KADIN M: Immunopathology of cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 119: 436-447, 1985.
- 151 ABEL EA, WOOD GS, HOPPE RT: Expression of Leu-8 antigen, a majority T-cell marker is uncommon in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 85:199-202, 1985.
- 152 WOOD GS, ABEL EA, HOPPE RT: Leu-8 and Leu-9 antigen phenotypes: Immunological criteria for the distinction of mycosis fungoides from cutaneous inflammation. *J Am Acad Dermatol* 14:1006-1013, 1986.
- 153 RAILFKAIER E, WANTZIN GL, MASON DY: Phenotypic characterization of lymphocyte subsets in mycosis fungoides: Comparison with large plaque parapsoriasis and benign chronic dermatoses. *Am J Clin Pathol* 84:610-619, 1985.
- 154 PAYNE CM, SPIER CM, GROGAN TM: Nuclear contour irregularities correlates with Leu8- Leu9- cells in benign lymphoid infiltrates of the skin. *Am J Dermatopathol* 10:77-398, 1988.
- 155 BERGER CL, MORRISON S, CHU A: Diagnosis of cutaneous T cell lymphoma by use of monoclonal antibodies reactive with tumor-associated antigens. *J Clin Invest* 70: 1205-1215, 1982.
- 156 KAUDEWITZ P, SOLDNER R, BURG G: Reactivity of monoclonal antibody BE2 in different stages of mycosis fungoides and benign dermal infiltrates. *Arch Dermatol Res* 279:83-88, 1986.
- 157 SANDERS ME, MAKGOBA MW, SHAW S: Human naive and memory T cells: Reinterpretation of helper-inducer and suppressor-inducer subsets. *Immunol Today* 9: 195-199, 1988.
- 158 BOS JD, HAGENAARS C, DAS PK: Predominance of "memory" T cells (CD4+, CDw29+) over "naive" T cells (CD4+, CD45R+) in both normal and diseased human skin. *Arch Dermatol Res* 281: 24-30, 1989.
- 159 STERRY W, MIELKE V: CD4+ cutaneous T cell lymphomas show the phenotype of helper/inducer cells (CD45R-, CDw29+). *J Invest Dermatol* 93: 413-416, 1989.
- 160 REINHOLD U, PAWELEC G, FRATILA A, LEIPPOLD S, BAUER R, KREYSEL HW: Phenotype and functional characterisation of tumour infiltrating lymphocytes in mycosis fungoides: continuous growth of CD4 CD45R T cell clones with suppressor inducer activity. *J Invest Dermatol* 94: 304-309, 1990.
- 161 ARNOLD A, COSSMAN J, BAKHSI A, JAFFE ES, WALDMANN TA, KORSMEYER ST: Immunoglobulin-gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. *N Engl J Med* 309: 1593-1599, 1983.
- 162 KADIN ME, VONDERHEID EC, SAKO D: Clonal composition of T cells in lymphomatoid papulosis. *Am J Pathol* 126:13-17, 1987..

- 
- 163 WEISS LM, WOOD GS, ELLISEN LW: Clonal T cells populations in pytiriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mucha-Habermann disease). *Am J Pathol* 126:417-421, 1987.
- 164LEBOIT PE, ABEL EA, CLEARY ML: Clonal rearrangement of the T cell receptor B gene in the circulating lymphocytes of erythrodermic follicular mucinosis. *Blood* 71: 1329-1333, 1988.
- 165 PUJOL RM, SOLER J, DE MORAGAS JM: Análisis genotípico en los linfomas cutáneos. Generalidades, concepto y metodología (I). *Piel* 7:7-14, 1992.
- 166SLATER DN: Cutaneous lymphoproliferative disorders: an assessment of recent investigative techniques. *Br J Dermatol* 124:309-323, 1991.
- 167 WEISS LM, HU E, WOOD GS: Clonal rearrangements of T cell receptor genes in mycosis fungoides and dermatopathic lymphadenopathy. *New Engl J Med* 313: 539-544, 1985.
- 168 WEISS LM, WOOD GS, HU E: Detection of clonal T cell receptor gene rearrangements in the peripheral blood of patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 92: 601-604, 1989.
- 169 BERTNESS V, KIRSCH I, HOLLIS G: T cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T cell lymphomas. *N Engl J Med* 313:534-538, 1985.
- 170 WALDMANN TA, DAVIS MN, BONGIOVANNI KF, KORSMEYER SJ: Rearrangements of genes for the antigen receptor on T cells as markers of lineage and clonality in human lymphoid neoplasms. *N Engl J Med* 313: 776-782, 1985.
- 171 RALFKIAER E, O'CONNOR NTJ, CRICK JA: Genotypic analysis of cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 88: 762-765, 1987.
- 172 GALLEG0 MA, CORELL A, ARNAIZ A, IGLESIAS L: Reordenamiento de los genes y receptor clonotípico del linfocito T: su aplicación en el diagnóstico y seguimiento de los linfomas cutáneos de células T. *Actas Dermo-Sif* 80:273-287, 1989.
- 173 ZELICKSON BD, PETERS MS, MULLER SA, THIBODEAU SN, LUST JA, QUAM LM, PITTELKOW MR: T-cell receptor gene rearrangement analysis: Cutaneous T cell lymphoma, peripheral T cell lymphoma, and premalignant and benign cutaneous lymphoproliferative disorders. *J AM Acad Dermatol* 25:787-796, 1991.
- 174 BIGNON YJ, ROGER H, SOUTEGRAND P: Study of T cell antigen receptor gene rearrangement: a useful tool for the diagnosis of mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 69:217-222, 1989.
- 175BOEHNCKE WH, KRETTEK S, PARWARESCH MR, STERRY W: Demonstration of clonal disease in early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 14:95-99, 1992.

- 
- 176 MEIJER JL, OOSTVEEN H, STEL HV, WILLEMZE R, MELIEF CJM: DNA rearrangement studies coding for the B and gamma chain of the T cell receptor in lymph node from patients with cutaneous T cell lymphomas. International Symposium Cutaneous Lymphomas. Copenhagen. 1988 (P-06).
- 177 BENDELAC A, O'CONNOR NTJ, DANIEL MT: Non-neoplastic circulating Sezary-like cells in cutaneous T cell lymphoma. Ultrastructural, immunologic and T cell receptor gene rearrangement studies. Cancer 60:980-986, 1987.
- 178 WHITTAKER SJ, SMITH NP, JONES RR, LUZZATTO L: TCR gene analysis in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. In: International Symposium in Cutaneous Lymphoma. Copenhagen. Dinamarca. 44, 1988.
- 179 LAROCHE L, MATHIEU-MAHUL D, : Heterogeneity of T alpha chain gene rearrangement in cutaneous T cell lymphoma. In International Symposium of Cutaneous Lymphoma. Copenhagen. Dinamarca, 11, 1988.
- 180 GRIESSER H, Feller a, Lennert K: THE STRUCTURE OF THE T CELL GAMMA CHAIN GENE IN LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS AND LYMPHOMA CELL LINES. BLOOD 68: 592-594, 1986.
- 181 LESSIN SR, ROOK AH, ROVERA G: Molecular diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma: Polymerase chain reaction amplification of T-cell antigen receptor b-chain gene rearrangements. J Invest Dermatol 96: 299-302, 1991.
- 182 JOHNSON SA, DEWALD GW, STRAND WR, WINKELMANN RK: Chromosome studies in 17 patients with the Sezary syndrome. Cancer 88: 2426-2433, 1988.
- 183 VAN SCOTT EJ, KALMANSON JD, : Complete remissions of mycosis fungoides lymphoma induced by topical nitrogen mustard (NH<sub>2</sub>). Cancer 32:18-30, 1973
- 184 VONDERHEID EC, VAN SCOTT EJ, WALLNER PE: A 10-year experience with topical meclizethamine for mycosis fungoides: Comparison with patients treated by total-skin electron beam radiation therapy. Cancer Treat Rep 63:681-689, 1979.
- 185 OPE RT, ABEL EA, DENEAU DG, PRICE NM: Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. J Clin Oncol 5:1796-1803, 1987.
- 186 VONDERHEID EC, TAN ET, KANTOR AF, SHRAGER L, MICAILY B, VAN SCOTT EJ: J Am Acad Dermatol 20:416-428, 1989.
- 187 ZACKHEIM HS, EPSTEIN EHJR: Treatment of mycosis fungoides with topical nitrosourea compounds. Arch Dermatol 111: 1564-1570, 1975.

- 
- 188 ZACHKEIM HS, EPSTEIN EHJR, MCNUTT NS,: Topical carmustine (BCNU) for mycosis fungoides and related disorders: A 10-year experience. *J Am Acad Dermatol* 9:363-374, 1983.
- 189 PARRISH JA, LEVINE MJ, FITZPATICK TB: Oral metoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis and mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 19: 379-384, 1980.
- 190 GILCHREST BA: Methxosalen photochemotherapy for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rep* 63: 663-667, 1979.
- 191 ROENIGK HHJR: Photochemotherapy for mycosis fungoides : Long-term follow-up study. *Cancer treat Rep* 263: 669-673, 1979.
- 192 MOLIN L, THOMSEN K, VOLDEN G: Photochemotherapy (PUVA) in the pretumour stage of mycosis fungoides. A report from Scandinavian Mycosis Fungoides Study Group. *Acta Derm Venereol* 60: 542-544, 1980.
- 193 HONIGSMANN H, BRENNER W, RAUSCHMEIER W: Photochemotherapy for cutaneous T-cell lymphomas. *J AM Acad Dermatol* 210: 238-245, 1984.
- 194 ABEL EA, SENDAGORTA E, HOPPE RT: PUVA treatment of erythrodermic and plaque-type mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 123: 897-901, 1987.
- 195 MILSTEIN HJ, VONDERHEID EC, VAN SCOTT EJ, JONSON WC: Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: preliminary observations. *J AM Acad Dermatol* 6:355-362, 1982.
- 196 RAMSAY DL, KAREN ML, YALOWITZ CB, SOTER NA: UVB phototherapy for early stage of cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 128: 931-933, 1992.
- 197 MINNA JD, ROENIGK, HHJR, GLATSTEIN E: Report of the committee on therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Cancer Treat Rep* 63: 729-736, 1979.
- 198 HOPPE RT, COX RS, FUKS Z: Electron-beam therapy for mycosis fungoides: The Stanford University Experience. *Cancer Treat Rep* 63:691-699, 1979.
- 199 VAN VLOTEN WA, VERMEIJ, J, DE VROOME H: Total skin electron-beam irradiation in mycosis fungoides. *Dermatologica* 155:28-35, 1977.
- 200 MEYLER TS, BLUMBERG AL, PURSER P: Total skin electron-beam therapy in mycosis fungoides. *Cancer* 42:1171-1176, 1978.
- 201 nisce lz, safai b, kim jh: Effectiveness of once weekly total skin electron-beam therapy in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Cancer* 47:870-876, 1981.
- 202 MICAILY B, VONDERHEID EC, BRANDY LW: Total-skin electron-beam and total nodal irradiation for treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Rad Oncol* 11:1111-1115, 1985.



- 
- 203 LO TCM, SALZMAN FA, COSTEY GE: Megavolt electron irradiation for localized mycosis fungoides. *Acta Radiol Oncol* 220: 71-74, 1981.
- 204 GRIEM ML, TOKARS RP, PETRAS V: Combined therapy for patients with mycosis fungoidee. *Cancer Treat Rep* 63: 655-657, 1979.
- 205 MICAILY B, VONDERHEID EC, BRADY LW: Combined moderate dose electron beam radiotherapy and chemotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiol Oncol* 9:475-479, 1983.
- 206 SPITTLE MF: Electron beam therapy in England. *Cancer treat Rep* 63:639-641, 1979.
- 207 VONDERHEID EC, MICAILY B: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Clinics* 3: 673-687, 1985.
- 208 MAHRLE G, THIELE B: Retinoides in cutaneous T-cell lymphomas. *Dermatologica* 175:145-150, 1987.
- 209 MOLIN L, THOMSEN K, VOLDEN G: Oral retinoids in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. *Acta Derm Venereol* 67:232-236, 1987.
- 210 THOMSON K, HAMMAR H, HOLIN L: Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage: a report from the Scandinavian mycosis fungoides group. *Acta DermVenereol* 69:536-538, 1989.
- 211 JONES G, MCLEAN J, ROSENTHAL D, ROBERT J, SAUDER DN: Combined treatment with oral etretinate and electron beam therapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoide and Sezary syndrome). *J Am Acad Dermatol* 26:960-967, 1992.
- 212 BRAATHEN LR, MCFADDEN N: Successful treatment of mycosis fungoides with the combination of etretinate and human recombinant interferon alfa-2a. *J Dermatol Treat* 1:35-37, 1989.
- 213 BUNN PA, IHDE DC, FOON KA: The role of recombinant interferon alpha-2a in the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer* 8:1689-1695, 1986.
- 214 OLSEN EA, ROSEN ST, VOLLMER RT, VARIAKOJIS D, ROENIGK HH, DIAB N, ZEFFREN J: Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 20: 395-407, 1989.
- 215 NICOLAS JF; BALBLANC JC, Y COL: Treatment of CTCL with intermediate doses of interferon alpha 2a. *Dermatologica* 1989.
- 216 PAPA G, TURA S, MANDELLI F, VEGNA ML, DEFAZARIO D, MAZZA P, ZINZANI PL: Is the interferon alpha in cutaneous T cell lymphomas a treatment of choice?. *Br J Haemat* 79 (suppl): 48-52, 1991.
- 217 WOLFF JM, ZITELLI JA, RABIN BS, SMILES KA, ABELL E: Intralesional interferon in the treatment of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 13:604-612, 1985.

- 
- 218 BUNN PA, NORRIS DA: The therapeutic role of interferons and monoclonal antibodies in cutaneous -t-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 95:209-212, 1990.
- 219 VONDERHEID EC, THOMPSEN R, SMILES KA, LATTANAND A: Recombinant interferon alfa-2B in plaque-phase mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 123: 757-763, 1987.
- 220 HAGBERG H, JUHLIN L, SCHEYNIUS A, TJERNLUND U: Low dosage alpha-interferon treatment in patients with advance cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 40:31-34, 1988.
- 221 STRACH T, MARTI R, LECHA M, MASCARO JM: Treatment of cutaneous Tcell lymphoma with recombinant alfa 2B interferon . *J Invest Dermatol* 93: 549, 1989.
- 222 KNOBLER RM, TRAUTINGER F, RADASZKIEWICZ T, KOKOSCHKA EM, MICKSCHE M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2B and retinoids. *J Am Acad Dermatol* 24: 247-252, 1991.
- 223 WINKLER CF, BUNN PA: Cutaneous T-cell lymphoma: A review. *CRC Crit Rev Oncol Hematol* 1:49-92, 1983.
- 224 CROTTY CP, WINKELMANN RK: Tirolene hydrochloride in the treatment of T-cell lymphoproliferative cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 7: 468-477, 1982.
- 225 GREVER MR, BISACCIA E, SCARBOROUGH DA: An investigation of 2-deoxycorformycin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 61: 279-282, 1983.
- 226 HO VC, LUI H, MCLEAN DI: Cyclosporine in nonpsoriasis dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 23:1248-1259, 1990.
- 227 TOTTERMAN TH, SCHEYNIUS A, KILLANDER A: Treatment of therapy-resistant Sezary syndrome with cyclosporin-A: Suppression of pruritus, leukaemic T cell activation markers and tumour mass. *Scand J Haematol* 34:196-203, 1985.
- 228 EDELSON RL, FACKTOR M, ANDREWS A: A Successful management of the Sezary syndrome: Mobilization and removal of extravascular neoplastic T cells by leukaferesis. *N Engl J Med* 191:293-294, 1974.
- 229 REVUZ J, MANNONI P, TOURAINE R: Long-term disease-free survival of Sezary syndrome obtained by leukapheresis. *J Invest Dermatol* 74: 448, 1980.
- 230 PINEDA AA, WINKELMANN RK: Leukapheresis in the treatment of sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 5:544-549, 1981.
- 231 EDELSON R, BERGER C, GASPARRO F: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. preliminary results. *N Engl J Med* 316:297-303, 1987.

- 
- 232 ARMUS S, KEYES B, CAHILL C, BERGER C, CRATER D, SCARBOROUGH D, KLAINER A, BISACCIA E: Photopheresis for the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* S23: 898-902, 1990.
- 233 WATANABE S, NIKAJIMA T, SHIMOSADO Y y col: T malignancies.. Subclassification and interrelationship. *Jpn J Clin Oncol* 9(suppl):423-442, 1979.
- 234 GREER JP, YORK JC, COURAS JB y col: Peripheral T cell lymphoma. A clinicopathologic study of 42 cases. *J Clin Oncol* 7: 788, 1984.
- 235 COSSMAN J, JAFFE ES, FISHER RI: Immunologic phenotypical diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Correlation with clinical features. *Cancer* 106: 187-203, 1984.
- 236 GROGAN TM, FIELDER K, RANGEL C y col: Peripheral T cell lymphoma. Aggressive disease with heterogeneous immunophenotypes. *Am J Clin Pathol* 83: 279-288, 1985,
- 237 KRAJEWSKY AS, MYSKOW MW, CACHEA PG y col: T-cell lymphoma: morphology, immunophenotype and clinical features. *Histopathology* 13:19-41, 1988.
- 238 CHOT A, AUGUSTIN I, HEINZ R, HANAK T: Peripheral T cell lymphomas. A clinicopathologic study of 75 cases. *Human Pathol* 21: 1117-1125, 1990.
- 239 STEIN RS, GREER JP, FEXNER JM y col: Large-cell lymphomas: clinical and prognostic features. *J Clin Oncol* 8: 1370-9, 1983.
- 240 LAEKE J, KELLIE SJ, PRITCHARD J, CHESSELLS JM, RISDON RA: Peripheral T cell lymphoma in childhood. A clinicopathological study of six cases. *Histopathology* 14: 155-168, 1989.
- 241 HANSEN CA, BRUNNING RD, PECZALSKA KJ y col: Bone marrow manifestations of peripheral T cell lymphoma. A study of 30 cases. *Am J Clin Pathol* 86: 449-460, 1986.
- 242 CHON AL, CHEN YC, WANG CH y col: Direct comparison of peripheral cell lymphomas with diffuse B cell lymphoma of comparable histological grades. Should peripheral T cell lymphoma be considered separately. *J Clin Oncol* 7: 725-731, 1989.
- 243 BELJAARDS RC, MEIJER ILM, SCHEFFER E y col: Prognostic significance of CD30 (Ki1/BerH2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. *Am J Pathol* 135: 1169-1178, 1989.
- 244 HASTRUP N, HAMILTON-DUTOIT S, RALFKIAER E, PALLENSON G: Peripheral T cell lymphoma: an evaluation of reproducibility of the update Kiel classification. *Histopathology* 18:99-105, 1991.

- 
- 245 GRIERSON HL, WOLDRIGE TN, PUSTILO DT y col: Low proliferative activity is associated with a favorable prognosis in peripheral T cell lymphoma. *Cancer Res* 50: 4845-4848, 1990.
- 246 GAULARD P, BOURQUELOT P, KASANAVAROS AO Y COL: Expression of the alpha/beta and gamma/delta T-cell receptor in 57 cases of peripheral T cell lymphomas. Identification of a subset of gamma/delta T cell lymphomas.
- 247 O'CONNOR NTJ, WATHERALL DJ, FELLER AC, y col: Rearrangement of the T cell receptor beta chain in the diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Lancet* i:1295-1297, 1985.
- 248 WEISS LM, PICKER LJ, GROGAN TM, WARNKE RA, SKLAR J: Absence of clonal beta and gamma T-cell receptor gene rearrangements in a subset of peripheral T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 130: 436-441, 1988.
- 249 SHEIBANI K, WU A, BEN-EZRA J, y col: Rearrangement of kappa-chain and T-cell receptor beta chains in malignant lymphomas of T cell phenotype. *Am J Pathol* 129: 201-206, 1987.
- 250 JONES JF, SHURIN S, ABRAMOWSKY C, y col: T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infection. *N Eng J Med* 318: 733-740, 1988.
- 251 AGNASTOPOULOS T, HUMMEL M, KAUDEWITZ P, y col: Detection of HTLV-1 proviral sequences in CD30 positive large cell cutaneous T cell lymphomas. *Am J Pathol* 137: 1317-1322, 1990.
- 252 INWARDS DJ, HABERMANN TM, BANKS PM, y col: Cytogenetic findings in 21 cases of peripheral T cell lymphoma. *Am J Hematol* 35: 88-95, 1990.
- 253 TAKATSUKI K, UCHIMAYA T, UESHIMA Y, y col: Adult T-cell leukemia: Proposal as a new disease and cytogenetic, phenotypical and functional studies of leukemic cells. *Monograph Cancer Res* 28: 13-22, 1982.
- 254 POIESZ BJ, RUSCETTI FW, REITZ MS, y col: Isolation of a new type of retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T cell leukemia. *Nature* 294:268-271, 1981.
- 255 BUNN PA, SCHECTER GP, JAFFE ES, y col: Clinical course of retrovirus associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Eng J Med* 309: 257-264, 1983.
- 256 BUNN PA: Clinical features T-cell lymphoproliferative syndrome associated with human T-cell leukemia/lymphoma virus. *Ann Int Med* 100: 543-549, 1984.
- 257 TAKAHASHI K, TANAKA T, FUJITI M, y col: Cutaneous type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Arch Dermatol* 124: 399-404, 1988.
- 258 LENNERT K, MOHRI N, STEIN H, KAISERLING E: The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Haematol* 31(suppl): 193-203, 1975.

- 
- 259 DORFMAN RF, WARNKE R: Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. *Hum Pathol* 5: 519-550, 1974.
- 260 PALUTKE M, VARADACHARI C, WEISE RW, y col: Lennert's lymphoma, a T-cell neoplasm. *Am J Clin Pathol* 69: 643-645, 1978.
- 261 FELLER AC, GRIESSER GH, MAK TW, LENNERT K: Cytogenetic and immunocytochemical analysis of lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma): further substantiation of its T-cell nature. *Leuk Res* 10: 313-323, 1986.
- 262 KIM H, JACOBS CH, WARNKE RA, DORFMAN RF: Malignant lymphoma with a high content of epithelioid histiocytes. *Cancer* 50: 620-635, 1978.
- 263 PASOURIS E, NOEL H, LENNERT K: Angioimmunoblastic lymphadenopathy-type of T-cell lymphoma with a high content of epithelioid cells. Histopathology and comparison with lymphoepithelioid cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 13: 262-275, 1989.
- 264 LENNERT K, MESTDAGH J: Lymphogranulomatosen mit konstant hohem epitheloidzellgehalt. *Virch Arch Pathol Anat* 144:1-20, 1968.
- 265 FERNANDEZ D, LOZANO M, SOLOETA R: Linfoma de Lennert con afectación cutánea. *Actas Dermo-Sif* 74: 434-436, 1983.
- 266 SUCHI T: Atypical lymph node hyperplasia with fatal outcome. a report on the histopathological, immunological and clinical investigations of the cases. *Recents Adv Res Research* 14: 13-34, 1974.
- 267 FRIZZERA G, MORAN EM, RAPPAPORT H: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. *Lancet* i: 1070-3, 1974.
- 268 LUKES RJ, TINDLE BH: Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 292: 1-8, 1975.
- 269 FISHER RI, JAFFE ES, BRAYLAN RC, y col: Evolution into a malignant lymphoma with plasmacytoid features. *Am J Med* 61: 553-9, 1976.
- 270 SHINOYAMA M, MINATO K, SAITO H, y col: Immunoblastic lymphadenopatie (IBL)-like T-cell lymphoma. *Jp J Clin Oncol* 9(suppl): 347-356, 1979.
- 271 WATANABE S, SHIMOSATO Y, SHIMOYAMA M, y col: Adult T-cell lymphoma with hypergammaglobulinemia. *Cancer* 46: 2472-83, 1980.
- 272 NAMIKAWA R, SUCHI T, VEDA R, y col: Phenotyping of proliferating lymphocytes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and related lesions by a double immunoenzymatic technique. *Am J Pathol* 127: 279-287, 1987.
- 273 FUJITA K, FUKUJARA S, NASU K, y col: Recurrent chromosomic abnormalities in adult T cell lymphomas of peripheral T cell origin. *Int J Cancer* 37: 517-524, 1986.

- 
- 274 GRIESSER H, FELLER AC, LENNERT K, y col: Rearrangement of the beta chain of the T-cell antigen receptor and immunoglobulin genes in lymphoproliferative disorders. *J Clin Invest* 78: 1179-84, 1986.
- 275 GUERRA A, SOTELO MT, LAHUERTA J, y col: Linfadenopatía angioinmunoblástica con afectación cutánea. *Gaceta Dermatológica*, 2: 1-8, 1980.
- 276 LIEBOW AA, CARRINGTON CR, FRIEDMAN PJ: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 3: 457-458, 1972.
- 277 KATZENSTEIN AL, CARRINGTON CB, LIEBOW AA : Lymphomatoid granulomatosis: A clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 43: 360-373, 1979.
- 278 KOSS MN, HOCHBOLZER L, LANGLESS JM, y col: Lymphomatoid granulomatosis: A clinicopathologic study of 42 cases. *pathology* 18: 283-288, 1986.
- 279 FAUCI AS, HAYNES BF, COSTA J, y col: Lymphomatoid granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Eng J Med* 306: 68-77, 1982.
- 280 BRODEL RT, MILLER CHW, EISEN AZ: Cutaneous lesions of lymphomatoid granulomatosis. *Arch Dermatol* 122: 303-306, 1986.
- 281 JAMBROSSIC J, FROM L, ASSAAD DA, y col: Lymphomatoid Granulomatosis. *J Am Acad Dermatol* 16: 621-631, 1987.
- 282 KESSLER S, LUND HZ, LEONARD DD: Cutaneous lesions of lymphomatoid granulomatosis. Comparison with lymphomatoid papulosis. *Am J Dermatopathol* 3: 115-127, 1981.
- 283 ISRAEL JL, PATCHEFWKY AS, SALDAÑA MJ: Wegener's granulomatosis, lymphomatoid granulomatosis and benign lymphocytic angiitis and granulomatosis of lung. *Ann Int Med* 87: 691-699, 1977.
- 284 COLBY TV, CARRINGTON CB: Pulmonary lymphomas simulating lymphomatoid granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 6: 19-32, 1981.
- 285 LIPPFORD EHJ, MARGOLECK JB, LONGO DL ,y col: Angiocentric immunoproliferative lesions: A clinicopathologic spectrum of postthymic T cell proliferations. *Blood* 72: 1674-81, 1988.
- 286 WHITTAKER S, FERONI L, LUZZATTO L, y col: Lymphomatoid granulomatosis-evidence of a clonal T cell origin and an association with lethal midline granuloma. *Q J Med* 68: 145-155, 1988.
- 287 VELTRI RW, RAICH PC, MCLUNG JE , y col: Lymphomatoid granulomatosis and Epstein-Barr virus. *Cancer* 306: 68-74, 1982.
- 288 MONTILLA P, DRONDI F , MORENO S, y col: Lymphomatoid granulomatosis and immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 106: 166-167, 1987.

- 
- 289 JAUREGUI HO : Lymphomatoid granulomatosis after immunosuppression for pemphigus. Arch Dermatol 114: 1052-5, 1978.
- 290 MC BRYDE P : Photographs of a case of a rapid destruction of the nose and face. J Laryngol 12: 64-66, 1987.
- 291 REDDY S, SAXONA VS, PELLETTIERE EV, HENDRICKSON FR: Early nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Cancer 40: 98-104, 1977.
- 292 ISHII Y, YAMANAKA N, OGAWA , y col: Nasal T-cell lymphoma as apype of so called "lethal midline granuloma". Cancer 50: 2336-44, 1982.
- 293 KATAURA A, MISAS T, SAMBRE SH y col: Midfacial T-cell lymphoma: characterization by monoclonal antibodies. Ann Otol Rhinol Laryngol 94: 207-211, 1985.
- 294 ORTIZ P, ZARCO C, GIL R, y col : expresion clínica de linfoma T pleomórfico como granuloma de la línea media. Actas Dermo-Sif 80: 101-104, 1989.
- 295 ARAGUES M, SANCHEZ J, FRAGA J, y col: Linfoma T periférico centrofacial. presentación de dos casos. XX congreso de la AEDV. Gran Canaria. Junio 1991.
- 296 YAMANAKA N, HARABUCHI Y, SAMBE SH, y col: Non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring and nasal cavity. Clinical and immunologic aspect. Cancer 56: 768-776, 1985.
- 297 STEIN H, MASON DY, GERDERS J, y col: The expression of non-Hodgkin disease associated Ki1 in reactive and neoplastic tissu=sue. Blood 66: 848-58, 1985
- 298 KADIN ME, SAKO D, BERLINER N,y col: Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy. Blood 68: 1042-9, 1986.
- 299AGNARSSON BA, KADIN ME: Ki 1 positive large cell lymphoma. A morphologic and immunologic study of 19 cases. Am J Pathol 12: 264-274, 1988.
- 300 KAUDEWITZ P, STEIN H, DALLENBACH F, ECKERT F, BIEBER K, BURG G, BRAUN-FALCO O: Primary and secondary cutaneous Ki 1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphomas. Morphologic, immunologic , and clinical characteristics. Am J Pathol 135: 359-367, 19889.
- 301 KAUDEWITZ P, BURG G, STEIN H: Ki1 (CD30( positive cutaneous anaplastic large cell lymphomas. In Vloten WA, Willenze R, Lange Veijlsaad G, Thomsen K (eds). Cutaneous lymphoma. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger, 19: 150-156, 1990.
- 302 CHOTT A, KASSERER K, AUGUSTIN I,Y COL:Ki1 positive large cell lymphoma. A clinicopathologic study of 41 cases. Am J Surg Pathol 14: 439-448, 1990.

- 
- 303 PENNY RJ, BLAUSTEIN JC, LONGTINE JA, PINKUS GS, : Ki1 positive large cell lymphomas, a heterogeneous group of neoplasms. *Cancer* 68: 362-373, 1991.
- 304 KADIN ME: The spectrum of Ki1 cutaneous lymphomas. In Vlotten WA, Willenze R, Lange Vejlsgaard G, Thomsen K (eds). *Cutaneous lymphoma*. *Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger 19: 132-143, 1990.
- 305 FELLER AC, STERRY W, : Large cell anaplastic lymphoma of the skin. *Br J Dermatol* 121: 593-602, 1989.
- 306 SUGIMOTO H, NAKAYAMA F, YAMAUCHI T, Y COL: Ki1 cutaneous lymphoma. Gene rearrangement analysis of tumor cells in tissue and short-term culture of a patient. *Arch Dermatol* 124: 405-408, 1988.
- 307 LINDHOLM JS, BARRON DR, WILLIAMS ME, SWERDLOW SH: Ki1 positive cutaneous large cell lymphoma of T cell type. report of an indolent subtype. *J Am Acad Dermatol* 20: 342-348, 1989.
- 308 OKA K, MORI N, KOJIMA M, Y COL: Childhood Ki1 lymphoma. A report of two cases. *Arch Pathol Lab Med* 113: 990-1002, 1989.
- 309 MOULONGET I, PERRIN P, ISKANDAR MJ, Y COL: Lymphome á grandes cellules Ki1 avec xanthomisation des lésions sous chimiothérapie. *Ann Dermatol Venereol* 116: 887-889, 1989.
- 310 NAKAMURA SH, TAKAGI N, KOJIMA M, Y COL: Clinicopathologic study of large cell anaplastic lymphoma (Ki1 positive large cell lymphoma) among the japanese. *Cancer* 68: 118-129, 1991.
- 311 HERBST H, TIPPELMANN G, AGNASTOPOULOS I, Y COL: Immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangement in Hodgkin's disease and Ki1 positive anaplastic large cell lymphoma: dissociation between phenotype and genotype. *Leuk Res* 13: 103-116, 1989.
- 312 KIKUCHI A, SAKURAORA K, KURIHARA S, Y COL: CD8+ cutaneous anaplastic large-cell lymphoma: report of two cases with immunophenotyping, T-cell receptor gene rearrangement and electron microscopic studies. *Br J Dermatol* 126: 404-408, 1992.
- 313 KADIN ME: Lymphomatoid papulosis, ki1+ lymphoma, and primary cutaneous hodgkin's disease. *Seminars in Dermatology* 10: 164-171, 1991.
- 314 KAUDEWITZ P, BURG G: Lymphomatoid papulosis and Ki1 (CD30)-positive cutaneous large cell lymphomas. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 8: 117-124, 1991.
- 315 IGLESIAS L: Linfomas cutáneos. *Avances en Dermatología*. 1992.
- 316 FLYNN FJ, DEHNER LP, GAJL-PECZALSKA KJ, Y COL: Regressing atypical histiocytosis. A cutaneous proliferation of atypical neoplastic histiocytes with unexpectedly indolent biologic behavior. *Cancer* 49: 959-970, 1982.



- 
- 317 HEADINGTON JT, ROTH MS, FINSBURG D, Y COL : T-cell receptor gene rearrangement in regressing atypical histiocytosis. Arch Dermatol 123: 1183-1187, 1987.
- 318 HEADINGTON JT, ROTH MS, SCHIRZER B: Regressing atypical histiocytosis. A review and critical appraisal. Seminars in Diagnostic Pathology 4: 28-37, 1987.
- 319 HEADINGTON JT: Regressing atypical histiocytosis: The controversy continues. Arch Dermatol 124: 320-321, 1988.
- 320 JAWORSKY C, CIRILLO-HYLAND V, PETROZZI JW, Y COL. Regressing atypical histiocytosis. Aberrant protymocyte differentiation, T cell receptor gene rearrangements and nodal involvement . Arch Dermatol 126: 1609-1616, 1990.
- 321 SANCHEZ-YUS E: Naturaleza, estructura y límites de la micosis fungoide. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 1971.
- 322 BRAUN-FALCO O, BURG G, SCHMOECKEL CH: Recent advances in the understanding of cutaneous lymphoma. Clin Exp Dermatol 6: 89-109, 1981.
- 323 MARTI RM, ESTRACH T, REVERTER JC, MASCARO JM: Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 127: 1511-1516, 1991.
- 324 BELEN DE LA HOZ. Linfomas T cutáneos. Tesina. Universidad Autónoma de Madrid. 1985.
- 325 WINKELMANN RK: Clinical studies of T-cell erythroderma in the Sezary syndrome. Mayo Clin Proc 49: 519-525, 1974.
- 326 WIESELTHIER JS, KOH HK : Sezary syndrome: Diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. J AM Acad Dermatol 22: 381-401, 1990.
- 327 BLASIK LG, NEWKIRK RE, DIMOND RL, CLEDENNING WE: Mycosis fungoides déamblée: A rare presentation of cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 49: 742-747, 1982.
- 328 FERGUS OLIVER G, WINKELMANN RK: Unilesional mycosis fungoides: A distinct entity. J Am Acad Dermatol 20: 63-70, 1989.
- 329 BLUEFARB SM: Cutaneous manifestations of the malignant lymphomas. Springfield Ill. Charles C Thomas, 109-120, 1959.
- 330 CARLTTI A, DALLOT L, LAROCHE M Y COL: Cutaneous lymphomas of the T cell type presenting primary tumors. In Vloten WA, Willemze R, Lange Vejlsgaard G, Thomsen K (eds): Cutaneous lymphoma. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger, 19:157-160, 1990.
- 331 ROENIGK HH Jr, CASTROVINCI AJ: Mycosis fungoides bullosa. Arch Dermatol 104: 402-406, 1971.
- 332 SOYER HP, SMOLLE J, KERL H: Dishidrotic mycosis fungoides. J Cutan Pathol 14: 372, 1972.

- 
- 333 LUND KA, PARKER CM, NORINS AL, TEJADA E: Vesicular cutaneous T cell lymphoma presenting with gangrene. *J Am Acad Dermatol* 23: 1169-70, 1990.
- 334 KARTONIS J, BRETTSCHEIDER F, WEISSMAN A y col: Mycosis fungoides bullosa. *Am J Dermatopathol* 12:76-80, 1990.
- 335 MAEDA K, JIMBOW K, TAKAHASHI M: Association of vesiculobullous eruptions with mycosis fungoides. *dermatologica* 174: 34-38, 1987.
- 336 LEBOT P: Variants of mycosis fungoides and related cutaneous T-cell lymphomas. *Seminars in Diagnostic Pathology* 8: 73-81, 1991.
- 337 KING LA, BARR RJ, GOTTSCHALK HR: Mycosis fungoides with underlying epidermoid cysts. *Arch Dermatol* 115: 622, 1979.
- 338 WILKINSON JD, BLACK MM, CHU A: Follicular mucinosis associated with mycosis fungoides presenting with gross cystic changes on the face. *Clin Exp Dermatol* 7: 333-40, 1982.
- 339 SLATER DN, MESSENGER AG, ROONEY N: Mycosis fungoides in an epidermoid cyst. *Histopathology* 9: 659-662, 1985.
- 340 RADEFF B, MEROT Y, SAURAT JH: Acquired epidermal cysts and mycosis fungoides. *Am J Dermatopat* 10 (5):424-429, 1988.
- 341 BERNSTEIN JE: Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol* 1: 227-234, 1979.
- 342 SLEVIN NJ, BLAIR V, TODD IDH: Mycosis fungoides-response to therapy and survival pattern in 85% cases. *Br J Dermatol* 116: 47-53, 1987.
- 343 CYR DD, GEOKAS MG, WORSLEY GH: Mycosis fungoides hematologic findings and terminal course. *Arch Dermatol* 94: 558-562, 1966.
- 344 STOLZ W, SCHOMOECKEL C, BURG G: Circulating Sezary cells in the diagnosis of Sezary syndrome . *J Invest Dermatol* 81: 3314-319, 1983.
- 345 WINKELMANN RK, BUECHNER SA, DIAZ-PEREZ JL: Presezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 10: 992-999, 1984.
- 346 TAN RSH, BUTTERWORTH CM, MACLAUGHLIN H : Mycosis fungoides: a disease of antigen persistence.
- 347 PEREIRA A, CERVANTES E, MONTSERRAT E, LLEVARIA C, ROZMAN C: Non-Hodgkin lymphomna of unfavourable histology: a multivariate analysis of factors predicting the response to CHOP. *Hematol Oncol* 5:203-211, 1987.
- 348 ROBINOWITZ BN, NOBUCHI S, ROENIGK HH: Tumor cell characterization in mycosis fungoide. *Cancer* 37: 1747-50, 1976.
- 349 NORRIS DA, LEFEBER WP: Mycosis fungoides and the Sezary syndrome. In: BH Thiers, RL Dobson . *Pathogenesis of the skin disease*. Churchill Livingstone N.Y., 475-498, 1986.
- 350 IANGNER A, WIESLAW G, PAVINSKA M: Lymphocyte transformation in mycois fungoides. *Arch Dermaol* 251: 249-257, 1975.

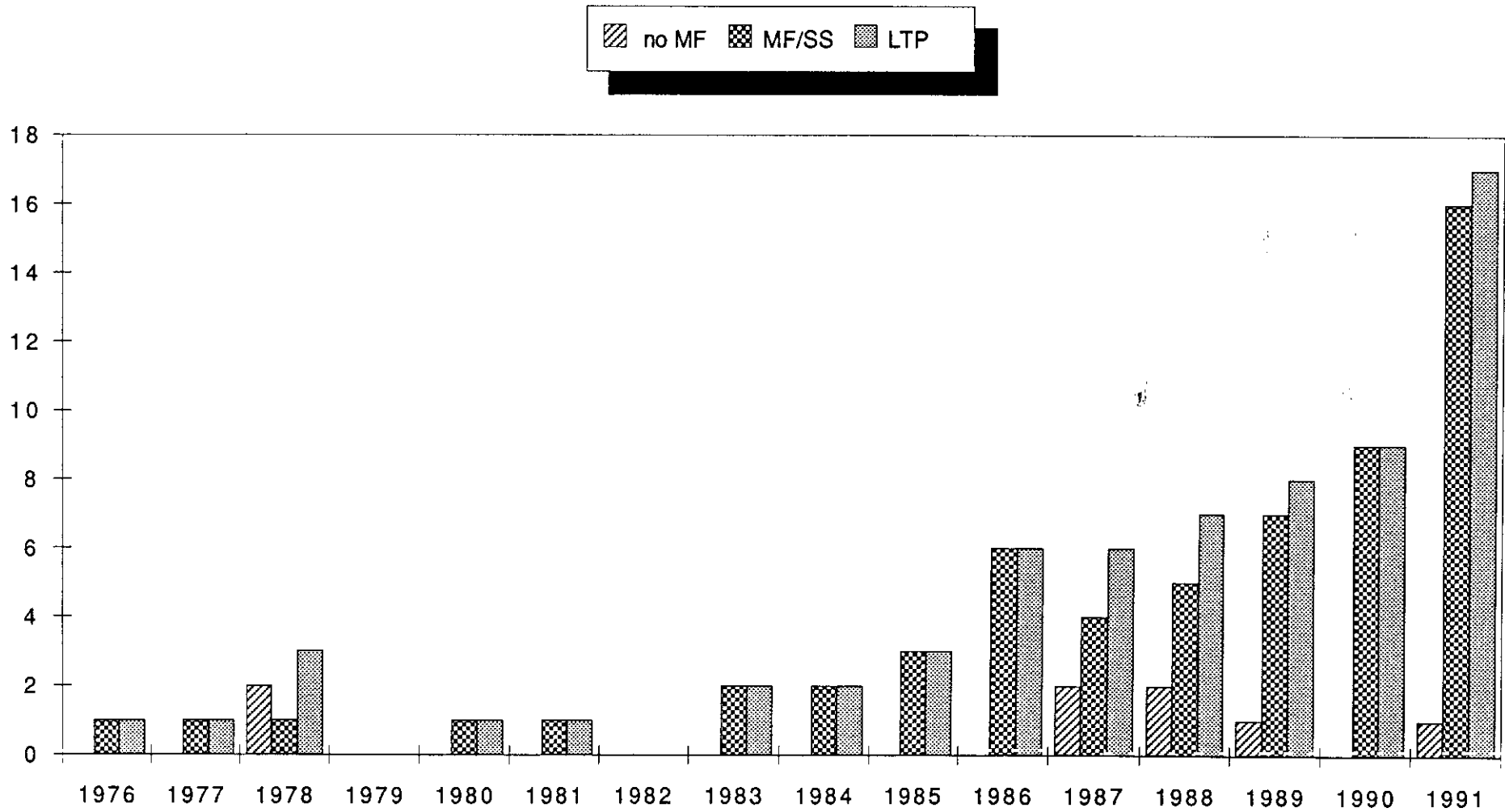
- 
- 351 GILMORE SJ, BENSON EM, KELLY JW: T-cell subsets with a naive phenotype are selective decreased in the peripheral blood of patients with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 96: 50-56, 1991.
- 352 MORIMOTO C, STEINBERG AD, LETVIN NL, HAGAN M, TAKEUCGIT, DALEY J, LEVINE H, SCHLOSSMAN SF: A defect of immunoregulatory T cell subsets in systemic lupus erythematosus patients demonstrated with anti-2H4 antibody. *J Clin Invest* 79: 762-768, 1987.
- 353 MORIMOTO C, LETVIN NL, BOYD AW, HAGAN M, BROWN HM, SCHLOSSMAN SF: The isolation and characterization of the human helper inducer T cell subset. *J Immunol* 134: 3762-3769, 1985.
- 354 HAMMINGA L, LEIJH PC, VAN OUD ALBLAS AB, VAN VLOTEN WA, VAN FURTH R: Functions of peripheral-blood monocytes and granulocytes in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 107:157-164, 1982.
- 355 SAFAI B, MYSKOWSKI PL, DUPONT B: Association of HLA-DR5 with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 80: 395-397, 1983.
- 356 ROSEN ST, RADVANY R, ROENIGK HH: Human leukocyte antigens in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 12: 531-534, 1985.
- 357 MANZAQRI V, GISMONDI A, BARILLARI Y COL: A new human retrovirus isolated in a tac-negative T-cell lymphoma/leukemia. *Science* 238: 1581-1583, 1987.
- 358 HU C, WINKELMANN RK: Lymphomatoid granulomatosis of the skin. In Wolff, Winkelmann RK (eds). *Vasculitis*. Lloyd-Luke, London 24: 249-260, 1980.
- 359 BENDER BL, KAPEDIA SB, SYNKOSKI DR Y COL: Lymphomatoid granulomatosis preceded by chronic granulomatous dermatitis. *Arch Dermatol* 114: 1547-1548, 1978.
- 360 ACKERMAN AB, BREZA TS, CAPLAND L: Spongiotic simulants of mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 109: 218-220, 1974.
- 361 LEBOT PE: Variants of mycosis fungoides and related cutaneous T-cell lymphoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 8:73-81, 1991.
- 362 PINKUS H: Commentary: Alopecia mucinosa. *Arch Dermatol* 119: 698-699, 1983.
- 363 SENTIS HJ, WILLENZE R, WOOD C: Alopecia mucinosa progressing into mycosis fungoides. A long term follow up study of two patients. *Am J Dermatopathol* 10: 478-486, 1988.
- 364 LOGAN RA, HEADINGTON JT: Follicular mucinosis. Histologic review of 80 cases. *J Cutan Pathol* 15: 324-329, 1988.
- 365 ACKERMAN BA: Follicular mucinosis. A reaction pattern in follicular epithelium. *Am J Dermatopathol* 7: 245-157, 1985.
- 366 LIM SY: Follicular mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 7: 300-301, 1985.

- 
- 367 SCHWARTZ RA, BURGESS GH, HOLTERMANN OA, Y COL: Mycosis fungoides associated with florid sarcoid reactions. *J Surg Oncol* 14: 347-357, 1980.
- 368 DABSKI K, STOLL HL: Granulomatous reactions in mycosis fungoides. *J Surg Oncol* 34: 217-229, 1987.
- 369 GIBSON LE: Granulomatous vasculitis and the skin. *Dermatol Clin* 8:335-345, 1990.
- 370 LANGENBERG A, YEN TS, LEBOT PE: Granulomatous vasculitis occurring after cutaneous herpes zoster despite absence of viral genome. *J Am Acad Dermatol* 24: 429-433, 1991.
- 371 GRANSTEIN RD, SOTER NA, HAYNES HA: Necrotizing vasculitis within cutaneous lesions of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 9: 128-133, 1983.
- 372 MADISON JF, O'KEEFE TE, MEIER FA Y COL: Lymphomatoid papulosis mimicking as cutaneous T cell lymphoma mycosis fungoides *J Am Acad Dermatol* 9: 743-747, 1983.
- 373 SANCHEZ NP, PITTELKOW MR, MULLER SA, Y COL: The clinicopathologic spectrum of lymphomatoid papulosis: study of 31 cases. *J Am Acad Dermatol* 3:81-94, 1983.
- 374 RAMSAY AD, SMITH WJ, EARL HM, SOUHAMI RL, ISSACSON PG: T-cell lymphomas in adults: a clinicopathological study of eighteen cases. *J Pathol* 152: 63-76, 1987.
- 375 SU IJ, WU YC, CHEN YC, HSIEH HC, CHENG AL, WONG CH, KADIN ME: Cutaneous manifestations of postthymic T cell malignancies: Description of five clinicopathologic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 23: 653-662, 1990.
- 376 CERRONI L, RIEGER E, HODL S: Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 16: 543-552, 1992.
- 377 VANACLOCHA F, SOTELO MT, ABAD P, IGLESIAS L: Granulomatosis linfomatoide. *Gaceta Dermatologica* 11, 4:287-294, 1981.
- 378 JAMES VD, ODOM RB, KATZENSTEIN AA: Cutaneous manifestations of lymphomatoid granulomatosis. *Arch Dermatol* 117: 196-202, 1981.
- 379 KESSLER S, LUND HZ, LEONARD DD: Cutaneous lesions of lymphomatoid granulomatosis. *Am J Dermatopathol* 3:115-127, 1981.
- 380 VAN DER PUTTE SCJ, TOONSTRA J, VAN WICHEN DF, VAN UNNIK JAM, VAN VLOTEN WA: Aberrant immunophenotypes in Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol* 124: 373-380, 1988.
- 381 HOUMAND A, ABRAHAMSEN B, PEDERSON NT: Relevance of Ki-67 expression in the classification of non-Hodgkin's lymphomas: a morphometric and double-immunostaining study. *Histopathology* 20: 13-20, 1992.

- 
- 382 HALL PA, RICHARDS MA, GREGORY WM, LISTER TA, STANSFELD AG: The prognostic value of Ki-67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 154: 223-235, 1988.
- 383 LIPPMAN SM, GROGAN TM, SPIER CM: Lethal midline granuloma with a novel T-cell phenotype as found in peripheral T-cell lymphoma. *Cancer* 59: 936-939, 1987.
- 384 SANCHEZ-FERNANDEZ JM, RIVERA JM, ERENO C: Midfacial granuloma syndrome. A clinical and pathological report on four patients. *Acta Otolar.(Stockh)*, 103: 441-447, 1987.
- 385 LAENG H, GERBER H, MUELLER H: Malignant histiocytosis. A major cause of midline granuloma syndrome. *Acta Otolr. (Stockh)* 101: 135-145, 1986.
- 386 CHI-SING NG, CHAN JK, CHENG PN, Y COL: Nasal T-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Cancer* 58: 67-71, 1987.
- 387 BURKE JS, SHEIBANI K, RAPPAPORT H: Dermopathic lymphadenopathy. An immunophenotypic comparison of cases associated and unassociated with mycosis fungoides. *Am J Pathol* 123: 256-263, 1986.
- 388 WEISS LM, WOOD GS, WARNKE RA: Immunophenotypic differences between dermopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Am J Pathol* 135: 1045-1053, 1989.
- 389 DOSAKA N, TANAKA T, FUJITA M, MIYACHI Y, HORIO T, IMAMURA S: Southern blot analysis of clonal rearrangements of T-cell receptor gene in plaque lesions of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 93: 626-629, 1989.

## **TABLAS Y FIGURAS**

### Nº de casos nuevos de LTP por años



Graf : 1

CASO Nº	INICIALES	EDAD DE INICIO	SEXO V/M	TIEMPO EVOL. (meses-años)	EDAD AL DIAGNOSTICO
1	APB	79	M	5a	81
2	POQ	76	V	3a	82
3	BOG	35	V	2a	37
4	FOO	55	V	3m	55
5	EPE	62	V	2m	62
6	JCS	54	V	3a	57
7	FJG	46	V	20a	66
8	JGR	62	V	5a	67
9	RPM	42	M	4a	46
10	IGV	56	M	2a	58
11	AMP	80	V	1a	81
12	BGM	38	V	25a	41
13	DPZ	58	M	6m	58
14	MOCS	27	V	9a	36
15	EYR	64	V	1a	65
16	FGM	44	V	2a	46
17	DFB	53	V	1a	54
18	MOG	74	V	4m	74
19	JCN	76	V	2a	78
20	GHC	40	M	17a	57
21	JLA	56	V	4a	62
22	AGH	65	V	1a	66
23	FTM	78	M	2a	80
24	JPH	25	V	12a	37
25	DMM	66	M	2a	68
26	SOM	51	V	3a	54
27	IRB	41	M	3a	43
28	TOG	81	V	1a	82
29	JLT	87	M	10a	88
30	AJB	78	V	2m	78
31	FGC	53	M	2a	55
32	IEG	34	M	2.5a	37
33	NPM	81	M	1a	82
34	VTM	63	M	3a	66
35	ORO	37	M	5a	42
36	JBS	18	V	11a	29
37	LGB	35	V	3a	38
38	SBG	57	V	5a	62
39	DPP	39	V	30a	69
40	MAG	66	V	6a	72
41	JGM	55	V	6m	55
42	MSD	67	V	6m	68
43	MGG	76	V	7m	77
44	JAQ	17	V	14a	31
45	MVR	43	V	18a	61
46	CAG	63	V	1a	64
47	CGC	19	M	1.5a	21
48	ADMB	89	V	3m	89
49	JGP	64	V	3m	64
50	FRC	73	M	2a	75
51	JMM	NR	V	NR	84
52	FGG	57	M	3a	60
53	PBO	58	M	1a	59
54	FTR	73	V	2m	73
55	MIP	73	M	5m	73
56	PAS	73	V	1a	75
57	MPG	27	M	3a	30
58	CHP	NR	M	NR	61
59	BMM	34	V	8a	42
60	HLD	62	V	5m	62
61	JGC	62	M	4m	62
62	BMA	78	M	2m	78
63	MSC	88	M	6m	89
64	SCL	39	V	1m	39
65	BRM	68	M	1m	68
66	NI	38	M	4m	38
67	DFM	76	V	1m	76

TABLA1: SEXO , EDAD AL INICIO Y AL DIAGNOSTICO



Nº casos según edades

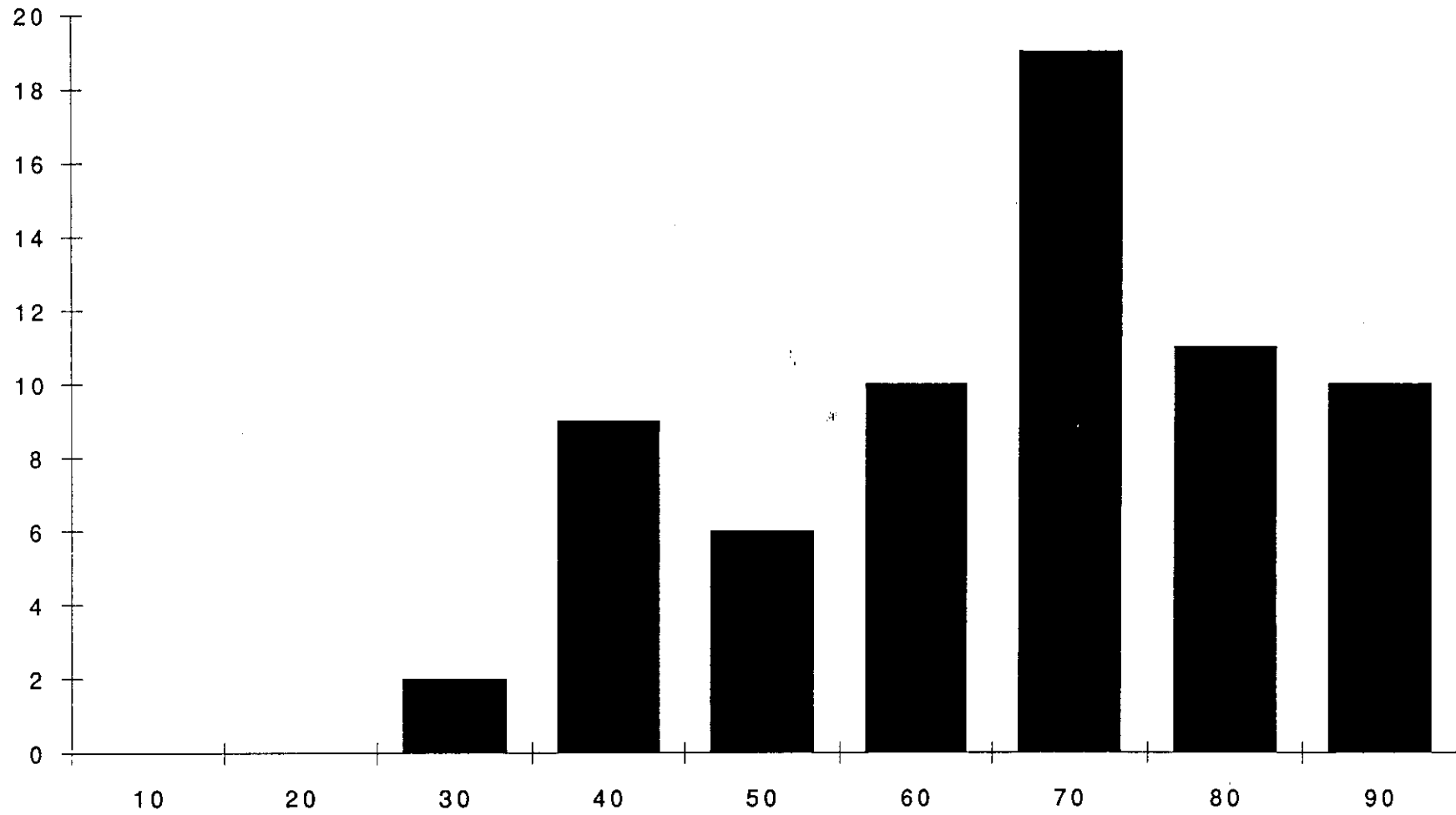


Fig. 2

CASO	Lesión	Localización								Síntomatología		Adenopatías		Afectación visceral	
		Cutánea	lopecil	CC	Cara	Tronco	MS	M.I	P-P	Uñas	Prurito	General	Palpab		A-P+
1	P*	-	-	-	-	+	-	+r	-	-	+	-	-	NR	-
2	P	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	NR	-
3	P*	-	-	-	-	+	+r	-	-	-	+	+	-	NR	-
4	E	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-
5	E	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-
6	P*	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	NR	-
7	P*	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	NR	+	-	-
8	P*	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NR	-
9	P*	-	-	-	+	+r	+r	-	-	-	+	NR	-	NR	-
10	P*	-	-	-	+	+r	+r	-	-	-	+	-	+	+	-
11	P*	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	NR	-	NR	-
12	P*	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	NR	-	NR	-
13	P	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	NR	-
14	T	+	+	+	+	+	+r	+r	-	-	-	-	+	+	-
15	E	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	NR	-
16	P	-	-	-	+	-	-	+r	-	-	NR	-	-	NR	-
17	P	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	NR	-
18	E	-	+	+	+	+	+	+r	-	-	+	-	-	NR	-
19	E	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
20	T	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	NR	-
21	P*	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	NR	-
22	P	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	NR	-
23	E	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-
24	P	-	-	-	-	-	-	+r	-	-	-	-	-	NR	-
25	T	+	+	+	+	+	+r	+r	-	-	+	+	+	+	-
26	P	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	NR	-
27	P*	-	-	-	+	-	-	-	-	-	NR	NR	-	NR	-
28	E	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	NR	-
29	T	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-
30	E	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
31	P*	-	-	-	+	+	+r	+r	-	-	+	-	-	NR	-
32	P*	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	NR	-
33	E	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	NR	-
34	P*	-	-	-	+	-	-	+r	-	-	+	-	+	+	-
35	E	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	NR	-
36	P	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	NR	-
37	T,P	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-
38	P*	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	NR	-
39	P*	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
40	P*	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	NR	-
41	P	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	NR	-
42	P*	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
43	P*	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
44	P*	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	NR	-
45	P*	-	-	-	+	-	-	+r	-	-	NR	NR	-	NR	-
46	P	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	NR	-	NR	-
47	P	-	-	-	+	+r	+r	+	-	-	+	NR	-	NR	-
48	E	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	NR	-
49	E	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	NR	-
50	P*	-	-	-	+	+	+	+r	-	+	+	NR	-	-	-
51	N,P	-	-	-	+	-	-	-	+	-	NR	NR	+	+	-
52	P*	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	NR	-
53	P	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	NR	-
54	P*	-	-	-	+	-	-	+r	-	-	+	NR	+	-	-
55	E	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	-	NR	-
56	E	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	NR	+	-	-
57	P*	-	-	-	+	-	-	+r	-	-	NR	-	-	NR	-
58	E	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
59	ET	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-
60	T	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	NR	-
61	T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
62	T	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-
63	T	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	NR	-	NR	-
64	P, N	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	NR	+
65	N	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
66	T	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NR	-
67	M-Pa	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

TABLA 2. Tipo de lesiones cutáneas, localización, sintomatología, afectación ganglionar y visceral

## Hemogr y Sez

Caso N°	G.R.	Leuc.	Neutr.	Linf.	Eos.	Plag.	V.S.G.	Sezaru %
1								0
2					↑			0
3								0
4					↑			4
5								4
6								0
7								0
8							↑	0
9								0
10								4
11		↑	↑	↓				2
12			↑					0
13								6
14								8
15	↓		↑	↓	↑			2
16		↑					↑	2
17								0
18		↑			↑		↑	0
19				↓				2
20								1
21								2
22								1
23							↑	8
24								0
25							↑	10
26						↑		0
27								0
28					↑			1
29			↑	↓			↑	2
30					↑		↑	7
31								0
32								0
33		↑		↑				28
34		↑			↑		↑	2
35								8
36								0
37								4
38								0
39								12
40								8
41								0
42								10
43		↑	↑	↓	↑			2
44		↑						7
45								ND
46								0
47								2
48					↑	↑	↑	4
49		↑						7
50		↑			↑			2
51		↑		↓	↑			0
52								0
53								0
54		↑	↑	↓	↑		↑	33
55			↑	↓				0
56							↑	0
57								0
58		↑	↓	↑				42
59								0
60		↑	↑	↓			↑	ND
61								ND
62	↓						↑	ND
63	↓	↑	↑	↓		↑	↑	ND
64								ND
65								ND
66								ND
67							↑	ND

TABLA 3: DATOS ANALITICOS. HEMOGRAMA Y SEZAREMIA %

Caso N°	Creatin.	Glucosa	TG/Col	Enz.hep.	F.Alc.	LDH	Alb.	Alfa-1	Alfa-2	Beta	Gamma
1	↑		↑								
2	↑	↑			↑		NR	NR	NR	NR	NR
3									↑	↑	
4			↑			↑			↑	↑	↓
5			↑						↑	↑	
6											
7		↑	↑		↑						
8											
9									↑		
10											
11											
12					↑		NR	NR	NR	NR	NR
13	↑					↑			↑		
14											↑
15	↑						↓		↑		↑
16				↑					↑		
17		↑	↑								
18	↑					↑	↓				↑
19						↑					
20											
21				↑	↑	↑			↑	↑	↓
22			↑				NR	NR	NR	NR	NR
23									↑		↑
24							↓		↑	↑	↑
25			↑								
26			↑								
27				↑							
28		↑				↑	↓		↑		↑
29						↑					
30	↑										
31							NR	NR	NR	NR	NR
32							NR	NR	NR	NR	NR
33			↑								↑
34											
35							NR	NR	NR	NR	NR
36				↑							
37						↑					↑
38			↑	↑							
39											
40				↑		↑					
41		↑								↑	
42											↑
43						↑	NR	NR	NR	NR	NR
44			↑				↑				
45				↑			NR	NR	NR	NR	NR
46											↑
47							NR	NR	NR	NR	NR
48						↑					↑
49						↑					
50						↑					
51						↑	↓	↑	↑	↓	↓
52											↑
53											↑
54						↑			↑		
55							↓				↑
56									↑		↑
57											↑
58							NR	NR	NR	NR	NR
59											↑
60				↑	↑						
61						↑					↑
62						↑					↑
63							↓		↑		↑
64											
65											
66											
67							↓		↑	↓	↑

TABLA 4: ANALITICA. BIOQUIMICA BASICA Y E.E.F.

CASO									
Nº	IgE	IgG	IgA	IgM	R.MITOG	P.CUT.	P.P.D.	DNCB	
1		N	N	↓					
2		N	↑	N					
4	↑	N	N	N					
5		↓	N	N					
6		N	N	N					
7		↓	↑	↓					
8	↑	N	↑	N					
9		N	N	N	↓				
10	↑	N	N	N	↓				
11		N	↑	N					
12	↑								
13	N	N	↑	↓					
14	N	N	↓	N	N				
16		N	N	N	N				
17		N	N	N	↓				
18	↑	N	N	N					
19	N	N	N	N					
20	↑	N	N	N					
21	N	↓	↓	↓					
23	N	N	↑	N					
25	N	↓	N	N					
26	↑	N	↑	N					
27	N	N	N	N					
28	↑	N	↑	N					
29		N	↑	N					
30	↑	N	N	↓					
32									
33		N	↑	↑					
34		N	↓	N					
36	N						N	N	
38	N	N	N	N	↓	N	↓	↓	
39	N	N	↑	N			↓	↓	
40	↑	N	N	↓					
41		N	N	N	↓	N	N		
42	↑	↑	↑	N	↓	↓	N		
43	↑	N	↑	↓	↓	↓	↓	↓	
44		N	N	N	N	↓	↓		
49	↑	N	↑	N	N	N			
50	↑	N	↑	↓	N				
51		N	↑	N			↓		
52	N				↓		↓		
53	N	N	↑	N	↓		↓	N	
54	↑				↓				
55					↓		↓	↓	
56		↑	↓	N	↓		↓	↓	
57	N	N	N	N	↓		↓	N	
58	N	↑	↑	N		↓	↓		
59	↑	N	N	N	↓	↓			
60		N	N	↑					
61		N	N	N	↓	N			
62	N	N	N	↓	↓				
63		N	↑	N					
64		N	N	N					
65		N	N	N					
67		↑	↑	↑					

TABLA 6 ESTUDIOS DE INMUNIDAD HUMORAL Y CELULAR

CASO Nº	HLA A	HLA B	HLA BW	HLA C	HLA DR	HLA DRW	HLA DQ
2	26, 3	27, 35	4, 6	W2, W-	4, W10	53	W1, W3
3	2, X	18, 60	6	W5, WX	3, W11	52	W1, W7
4	1, 31	35, 37	4, 6	W4, WX	3, W10	52	W1, W2
5	2, X	44, 51	4	W5, WX	4, W11	52, 53	W3, W7
13	3, 29	35, 44	4, 6	W4, WX	W13,X	52	W1, W3
23	3, 11	35, X	6	W4, WX	4, W13	52	W1, W3

TABLA 6. ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

CASO Nº	CMV Ig G	CMV Ig M	E-B P-Bun	E-B Ac-VCA	E-B Ac-EBNA	HIV Ac-HIV
1	171	-	-	+	+	-
2	41	-	-	+	+-	-
3	84	-	-	+	-	-
4	NR	NR	NR	NR	NR	-
5	81	-	-	+	++	-
10	57	-	-	+	+	-
14	159	-	-	+	+	-
16						-
17						-
19	92	-	-	+	+	-
23	182	-	-	+	-	+
24						-
32						-
49						
59	164	-	-	+	+	
61	-	128	-	+-	-	-
63	171		-	+	+	-

TABLA 7: SEROLOGÍAS CMV, VIRUS DE E-B Y VIH

CASO Nº	CUTA. M.O.	M.E.	IMH.	R.G.	GAN M.O.	M.E.	MED M.O.
1	1	1					
2	1						
3	3	1	1	1			
4	2			1	1		
5	3			1	1	1	
6	2			1			
7	2	1		1			
8	5	1	1	1			
9	1	1		1			
10	1			1	1		
11	3			1			
12	2			1			
13	5	1		1			
14	8	1		1	1		1
15	9			1			
16	3			1			
17	2			1			
18	3	1		1			
19	8		1	2	1		1
20	2	2	2	2			
21	2	1	1	1			
22	2	1	1	1			
23	9	1	1	1			
24	1	1	1				
25	7	2	1	1			
26	2			1			
27	1			1			
28	4						
29	3	1	3	1	1		1
30	6	1	1	1	1		
31	3			1			
32	2	1	1	1			
33	5	2	1	2			1
34	16	2	3	2	1		1
35	1	1	1	1			
36	4	1	1	1			
37	2	1	1	1	1		
38	3			1			
39	6			1	1		
40	4		1	1			
41	2						
42	1	1			1		
43	6	1			1		
44	4	1		1			
45	1						
46	1						
47	3	1	1	1			
48	2						
49	6						
50	15	3	1	3	1	1	2
51	5				1		
52	4						
53	5			3			
54	7				3		
55	3						
56	4				1		1
57	10	1		2			
58	7				1		1
59	39	4	2	1	2	2	1
60	1	1	1	1			1
61	7	1	2	1	1		1
62	8	2	1	1			1
63	1	1	1	1			
64	4						1
65	2				1		1
66	1	1	1		1		1
67	1						1
TOTAL	367	42	32	50	25	4	17

TABLA 8: Nº DE BIOPSIAS REALIZADAS



CASO Nº	LTP TIPO	LESION	CD2	CD3	CD5	CD7	CD4	CD8	OKT9	CD25	CD30	HLADR	KI-67	CD19	CD22	CD11b	CD11c	CD15	Leu1a
3	MF	P	4+	4+	4+	1+	4+	+-		NV	+-		+-		+-				2+
8	MF	P	4+	4+	4+	+-	4+	1+			+-	-	+-		+-		2+	2+	
19	MF	E	4+	4+	4+	4+	4+	+-			+-		+-		+-		1+		1+
20	MF	P	4+	4+	4+	+-	4+	+-			+-	+-	1+		+-		2+		1+
	MF	T	4+	4+	4+	+-	4+	+-			+-	+-	1+		+-		2+		1+
21	MF	P	3+	4+	4+	2+	4+	+-			-		+-		+-		2+		2+
22	MF	P	4+	4+	4+	+-	4+	+-		+-	+-		+-		+-		1+		1+
23	MF	P	4+	4+	4+	3+	3+	1+		1+	+-	+-	1+		1+		2+		2+
24	MF	P	4+	4+	4+	NV	4+	+-			NV		NV		+-		+-		1+
25	MF	P	4+	4+	4+	2+	4+	+-			-		3+	+-	+-				2+
29	MF	P	4+	4+	4+	-	4+	+-		2+	+-		2+	+-	+-				1+
	MF	T		4+	4+	1+	4+	1+	-			-	1+		-		2+		2+
	MF	T	4+	4+	4+	1+	4+	1+		1+	+-		2+		+-				2+
30	MF	T	4+	4+	3+	3+	4+	1+	2+		-		-		+-			-	
32	MF	P	4+	4+			4+	1+	1+		+-	3+	+-		1+		1+	+-	
33	MF	E	4+	4+		3+	4+	NV	2+	2+		NV	NV			2+			2+
34	MF	P	4+	4+			4+	1+	3+	2+		3+	1+			2+			2+
	MF	P	4+	4+	4+	1+	4+	+-	+-	+-	+-	-	+-				+-		1+
	INM.	T	+-	4+	4+	-	4+	-	3+	2+	2+	-	3+		-		-		+-
35	MF	E	4+	NV			4+	1+	2+	1+		3+	2+		1+	2+			2+
36	MF	P	4+		4+	NV	4+	+-			+-	+-	+-		+-	2+			2+
37	MF	T	4+		4+		4+	1+				3+	3+	1+	1+	2+			2+
40	MF	P			3+		+-	3+						-	-				
47	MF	P	4+	4+			4+	+-	2+		-	3+	1+		+-		2+	-	1+
50	MF	P	NV		NV	NV	3+	NV				1+		NV	NV	NV			1+
59	MF	E			4+	2+	3+	2+	NV			3+		+-	+-				1+
	MF	E	4+	4+	4+	4+	4+	1+		1+	-		1+	+-	+-				2+
60	PLEO.	T	4+	4+	4+	NV	4+	1+	1+	1+	1+	NV	+-						
61	PLEO.	T	4+	4+	4+	4+	4+	1+	2+	2+	-	1+	2+		1+	2+	2+		1+
	PLEO.	T	3+	2+	2+	2+	4+	1+	3+	3+	3+	3+	3+						
82	ANA.KI1	T	4+	+-	+-	+-	4+	+-			3+	-	3+		-		2+	-	1+
63	PLEO.	T	-	-	-	-	+-	-		3+	3+	3+	2+	-	-	2+		-	
66	G.L.M.	T	1+	-	1+	-	-	-	3+	1+	1+	1+	2+	-	-			-	2+

TABLA 9: RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUIMICA

CASO Nº	ESTADIO	LESION	PMN	LINE.	PIEL	GANG
3	IB	P	LG	RP	RM	ND
4	III	E	LG	RP	RM	ND
5	III	E	LG	RP	RM	ND
7	IIA	P	LG	RM	RM	ND
8	IB	P	LG	RP	LG	ND
9	IB	P	LG	RP	MI	ND
15	III	E	LG	RP	LG	ND
16	IA	P	LG	RP	LG	ND
17	IA	P	LG	RPr	LG	ND
19	IVA	E	LG	RP	RM	ND
20	IVA	E	LG	RM	RM	ND
	IIB	T	LG	RM	RM	ND
21	IIB	P	ND	ND	RM	ND
	IB	P	LG	RM	LG	ND
22	IA	P	LG	RM	RM	ND
23	III	E	LG	RP	LG	ND
25	IIB	T	LG	RM	RM	ND
26	IA	P	LG	RP	MI	ND
27	IB	P	LG	RM	MI	ND
29	IVA	T	LG	RP	RM	ND
30	III	E	LG	RP	MI	ND
31	IB	P	LG	RM	RM	ND
32	IB	P	LG	RP	MI	ND
33	III	E	LG	RM	MI	ND
34	III	E	LG	RP	MI	ND
	IVA	P	LG	RP	LG	ND
35	IVA	P	LG	RM	LG	ND
	III	E	LG	RP	LG	ND
36	IA	P	LG	RP	MI	ND
37	IVA	T	LG	RP	RM	ND
38	IB	P	LG	RP	RM	ND
39	IIA	P	LG	RM	RM	RM
40	IB	P	LG	RM	LG	ND
44	IIA	P	LG	RM	RM	ND
47	IA	P	LG	RP	MI	ND
50	IB	P	LG	RO	RM	ND
53	IVA	P	LG	RP	RM	ND
	IVA	P	LG	RP	MI	ND
	IB	P	ND	ND	LG	ND
57	IB	P	ND	ND	LG	ND
	IB	P	ND	RP	RM	ND
	IB	P	LG	RP	MI	ND
59	IVA	E	LG	RP	RM	ND
60	IE	T	ND	ND	LG	ND
61	IIE	T	LG	RP	LG	ND
62	IE	T	LG	RP	MI	ND
63	IIE	T	LG	RP	LG	ND

CasoNº	CUTANEA	GANGLIONAR	VISCERAL	S. PERIFER.	T N M B	ESTADIO
1	T2	N0	MO	BO	2 0 0 0	IB
2	T1	NO	MO	BO	1 0 0 0	IA
3	T2	NO	MO	BO	2 0 0 0	IB
4	T4	N1	MO	BO	4 1 0 0	III
5	T4	N1	MO	BO	4 1 0 0	III
6	T2	N0	MO	BO	2 0 0 0	IB
7	T2	N1	MO	BO	2 1 0 0	IIA
8	T2	N0	MO	BO	2 0 0 0	IB
9	T2	N0	MO	BO	2 0 0 0	IB
10	T2	N3	MO	BO	2 3 0 0	IVA
11	T2	N0	MO	BO	2 0 0 0	IB
12	T2	N0	MO	BO	2 0 0 0	IB
13	T1	NO	MO	B1	1 0 0 1	IA
14	T3	N3	MO	B1	3 3 0 1	IVA
15	T4	NO	MO	BO	4 0 0 0	III
16	T1	NO	MO	BO	1 0 0 0	IA
17	T1	NO	MO	BO	1 0 0 0	IA
18	T4	NO	MO	BO	4 0 0 0	III
19	T4	N3	MO	BO	4 3 0 0	IVA
20	T3	NO	MO	BO	3 0 0 0	IIB
21	T2	NO	MO	BO	2 0 0 0	IB
22	T1	NO	MO	BO	1 0 0 0	IA
23	T4	N1	MO	B1	4 1 0 1	III
24	T1	NO	MO	BO	1 0 0 0	IA
25	T3	N1	MO	B1	3 1 0 1	IIB
26	T1	NO	MO	BO	1 0 0 0	IA
27	T2	NO	MO	BO	2 0 0 0	IB
28	T4	NO	MO	BO	4 0 0 0	III
29	T3	N3	MO	BO	3 3 0 0	IVA
30	T4	N1	MO	B1	4 1 0 1	III
31	T2	NO	MO	BO	2 0 0 0	IB
32	T2	NO	MO	BO	2 0 0 0	IB
33	T4	N1	MO	B1	4 1 0 1	III
34	T2	N3	MO	BO	2 3 0 0	IVA
35	T4	N1	MO	B1	4 1 0 1	III
36	T1	N1	MO	BO	1 0 0 0	IA
37	T3	N3	MO	BO	3 3 0 0	IVA
38	T2	NO	MO	BO	2 0 0 0	IB
39	T2	N1	MO	B1	2 1 0 1	IIA
40	T2	NO	MO	B1	2 0 0 1	IB
41	T1	NO	MO	BO	1 0 0 0	IA
42	T2	N3	MO	B1	2 3 0 1	IVA
43	T2	N1	MO	BO	2 1 0 0	IIA
44	T2	N1	MO	B1	2 1 0 1	IIA
45	T2	NO	MO	BO	2 0 0 0	IB
46	T1	NO	MO	BO	1 0 0 0	IA
47	T1	NO	MO	BO	1 0 0 0	IA
48	T4	N1	MO	BO	4 1 0 0	III
49	T4	N0	MO	B1	4 0 0 1	III
50	T2	N0	MO	BO	2 0 0 0	IB
51	T3	N3	MO	BO	3 3 0 0	IVA
52	T2	N0	MO	BO	2 0 0 0	IB
53	T1	N0	MO	BO	1 0 0 0	IA
54	T2	N1	MO	B1	2 1 0 1	IIA
55	T4	NO	MO	BO	4 0 0 0	III
56	T4	N1	MO	BO	4 1 0 0	III
57	T2	N0	MO	BO	2 0 0 0	IB
58	T4	N3	MO	B1	4 3 0 1	IVA
59	T4	N3	MO	BO	4 3 0 0	IVA

TABLA 9. CLASIFICACION TNM Y ESTADIO

CASO	ESTADIO	TTO ANT	C.T.	C.O.	NH2	BCNU	PUVA	REPUVA	RET.	INF	R/T	Q/T	FOTOFER.	COMB.
1	IB									+				
2	IA		+											
3	IB				+									
4	III									+				
5	III													
6	IB		+											
7	IIA	+								+				
8	IB								#	+				RET+INF
9	IB							+						
10	IVA								#	+				RET+INF
11	IB		+				+							
12	IB						+	+						
13	IA									+				
14	IVA	+							#	#	+		+	RET+INF
15	III							+						
16	IA							+						
17	IA						+							
18	III		+					+						
19	IVA								#	+		+		RET+INF
20	IB								#	+				RET+INF
21	IB		+		+			+		+				
22	IA				+									
23	III		+				+	+						
24	IA						+	+						
25	IB							+		+				
26	IA		+											
27	IB	+					+							
28	III		+											
29	IVA									+		+		
30	III		+											
31	IB		+				+	+	+					
32	IB		+				+							
33	III		+							+		+		
34	IVA	+						+		+				
35	III			+										
36	IA	+	+				+	+						
37	IVA									+				
38	IB							+						
39	IIA		+					+						
40	IB							+						
41	IA		+		+		+							
42	IVA							+						
43	IIA		+		+	+								
44	IIA				+			+		+				INF+NH2
45	IB							+						
46	IA		+											
47	IA		+				+							
48	III			+								+		
49	III											+		
50	IB			+	+				+	+		+		
51	IVA	+										+		
52	IB		+				+							
53	IA				+	+	+	+						
54	IIA			+			+					+		
55	III					+						+		
56	III			+		+								
57	IB				+		+							
58	IVA											+		
59	IVA		+				+	+		+	+	+	+	
60	IE											+		
61	IE											+		
62	IE											+		
63	IE									+				
64	IV											+		
65	IV										+	+		
66	IE										+	+		
67	IV			+										



**Caso nº 38: MF en placas**



**Caso nº 27: MF tumoral**



**Caso nº 56: S. de Sézary**





**Caso nº 6:**  
**MF liquenoide**



**Caso nº 13:**  
**MF lupoide**

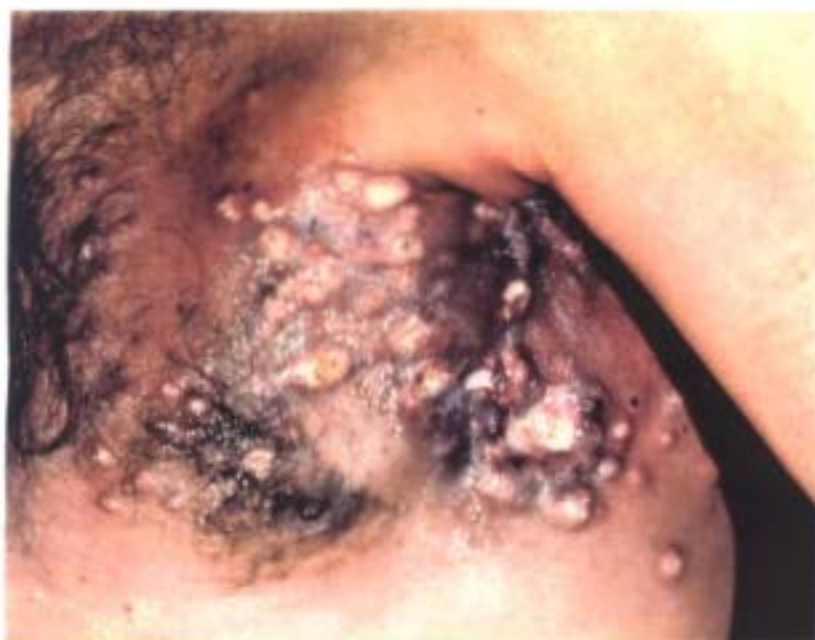


**Caso nº 50:**  
**MF pustulosa**



**Caso nº 8: MF con mucinosis folicular  
y quistes epidérmicos en cara.**





Caso nº 60:  
LTP pleomórfico

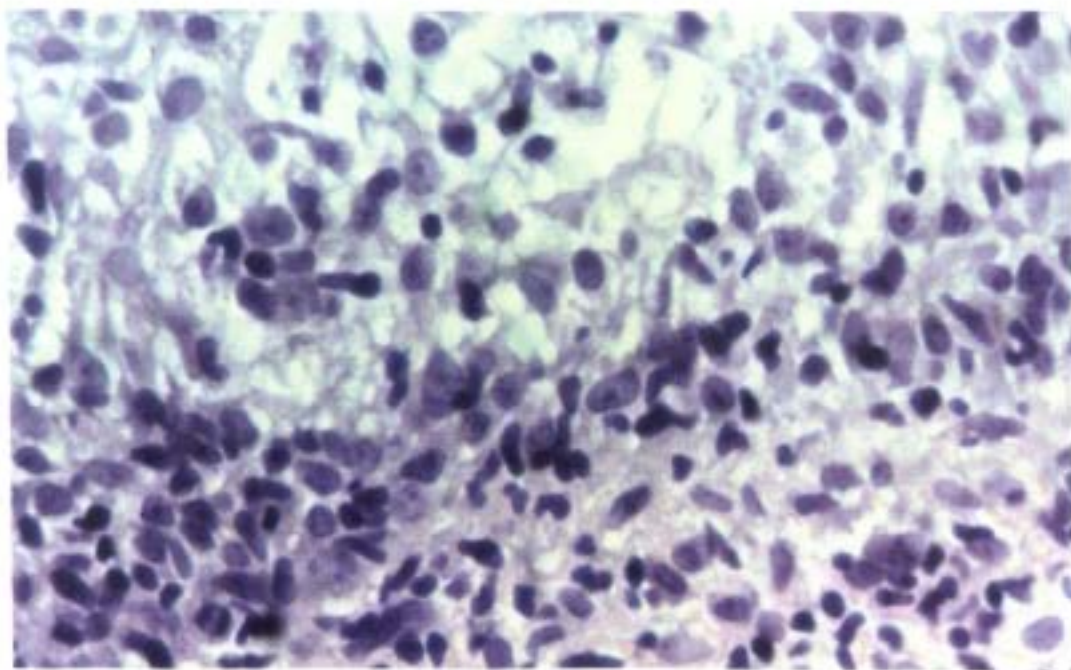
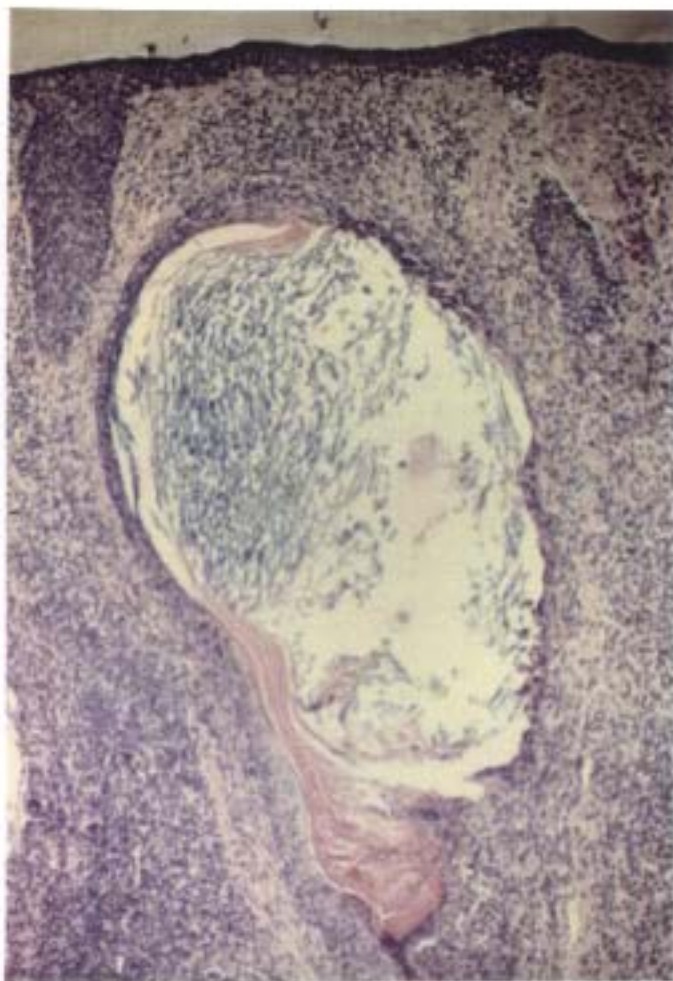


Caso nº 66:  
LTP granuloma  
maligno centrofacial

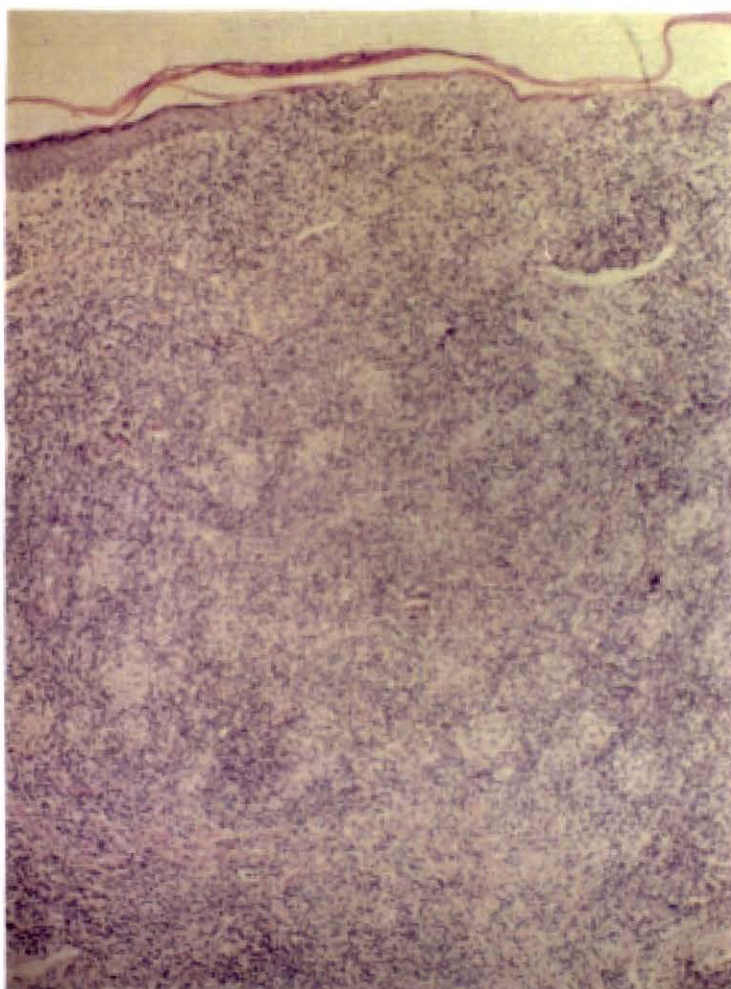


Caso nº 64:  
LTP  
granulomatosis  
linfomatoide





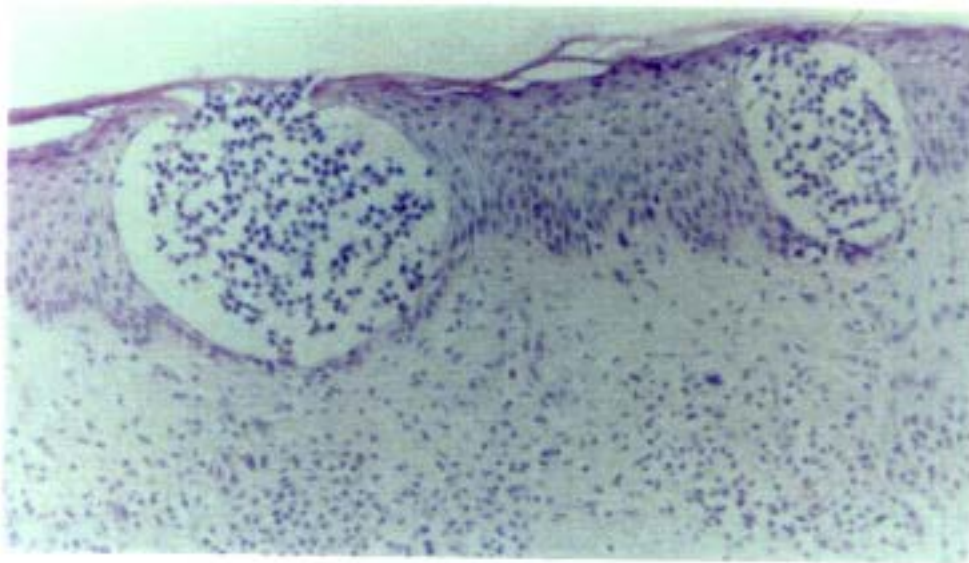
**Caso nº 8: MF con mucinosis folicular y quistes epidérmicos**



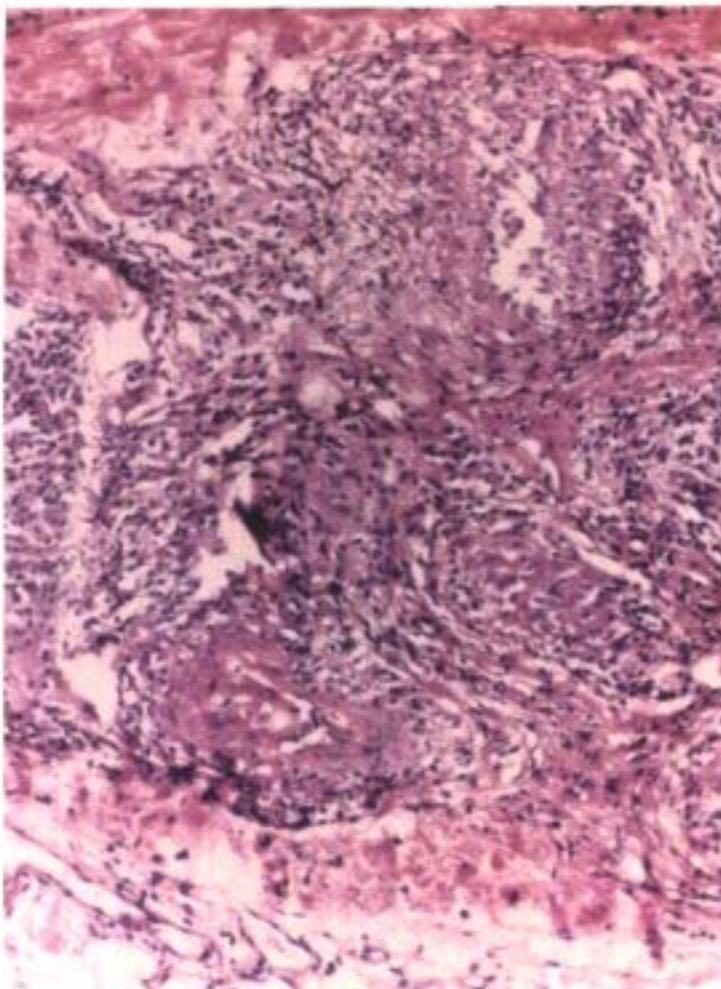
**Caso nº 26:**  
**MF granulomatosa**





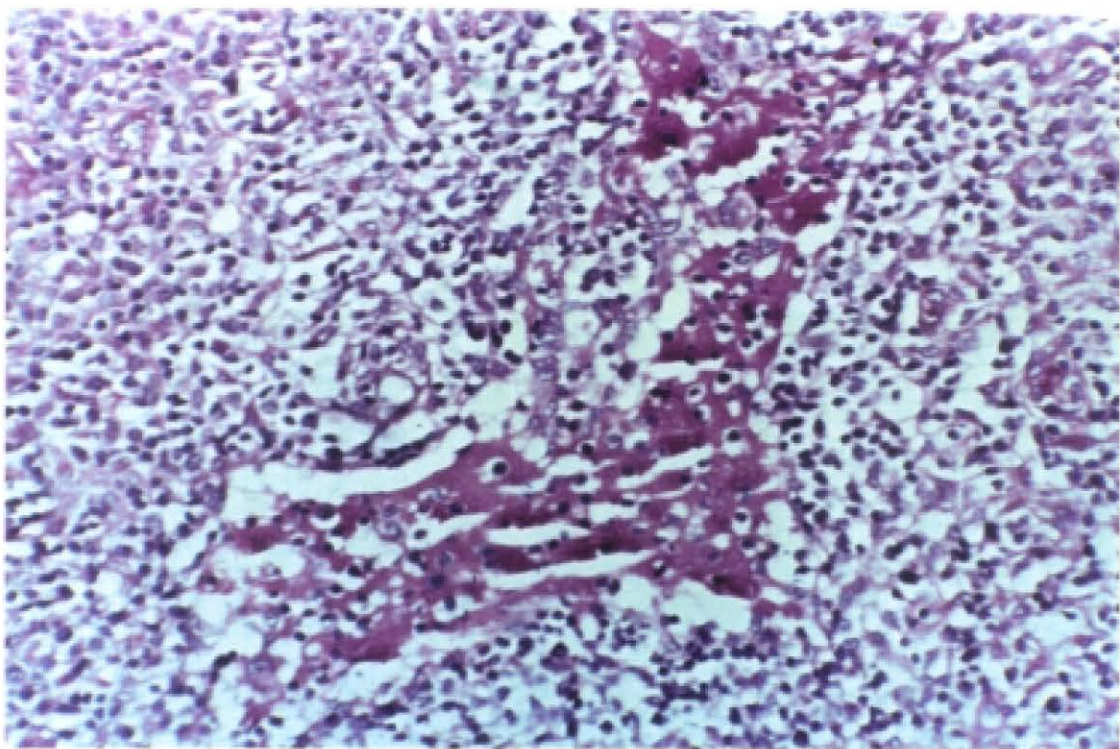
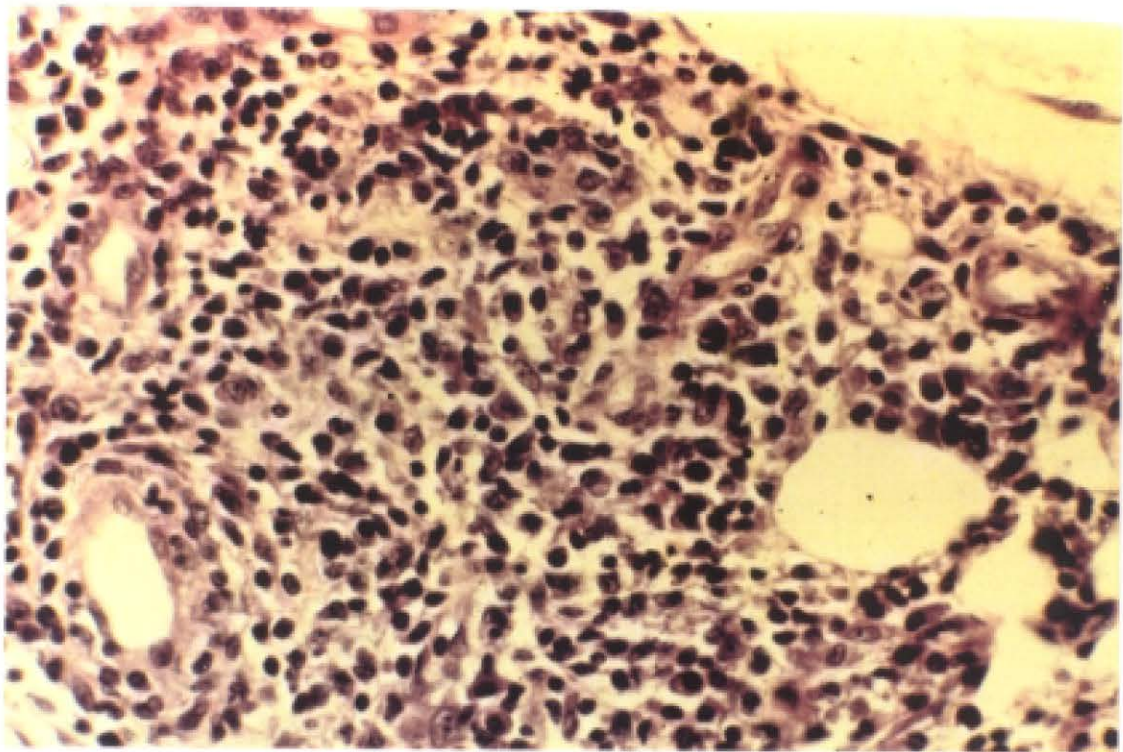


**Caso nº 50: MF pustulosa.**



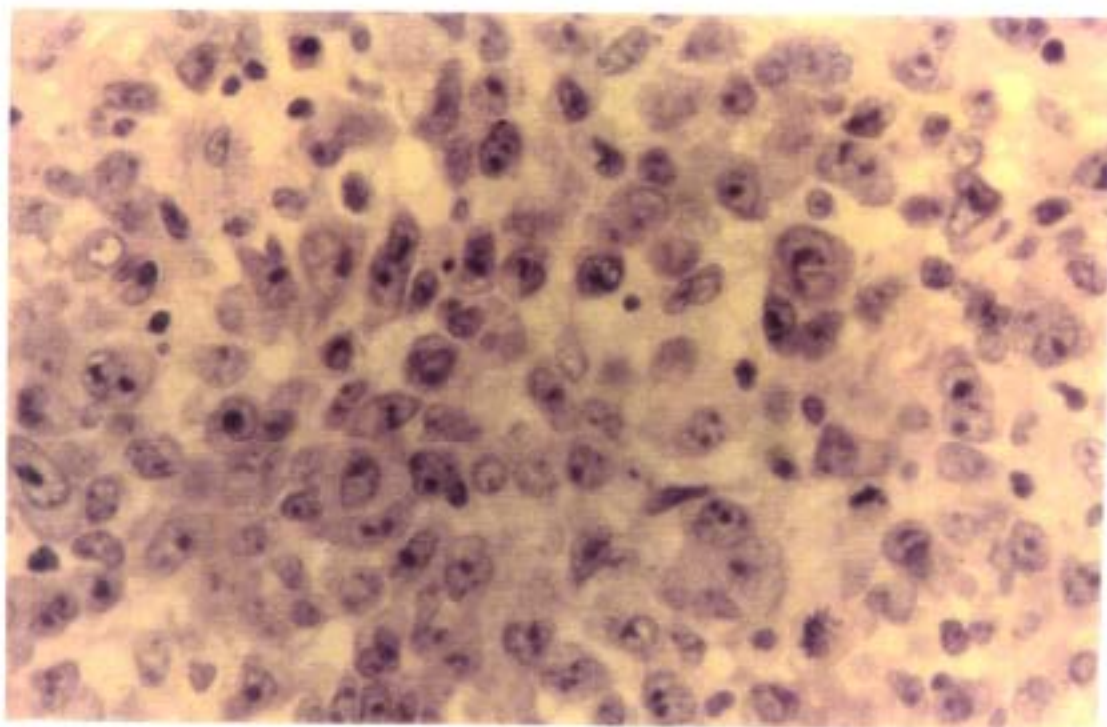
**Caso nº 59: MF con vasculitis granulomatosa.**



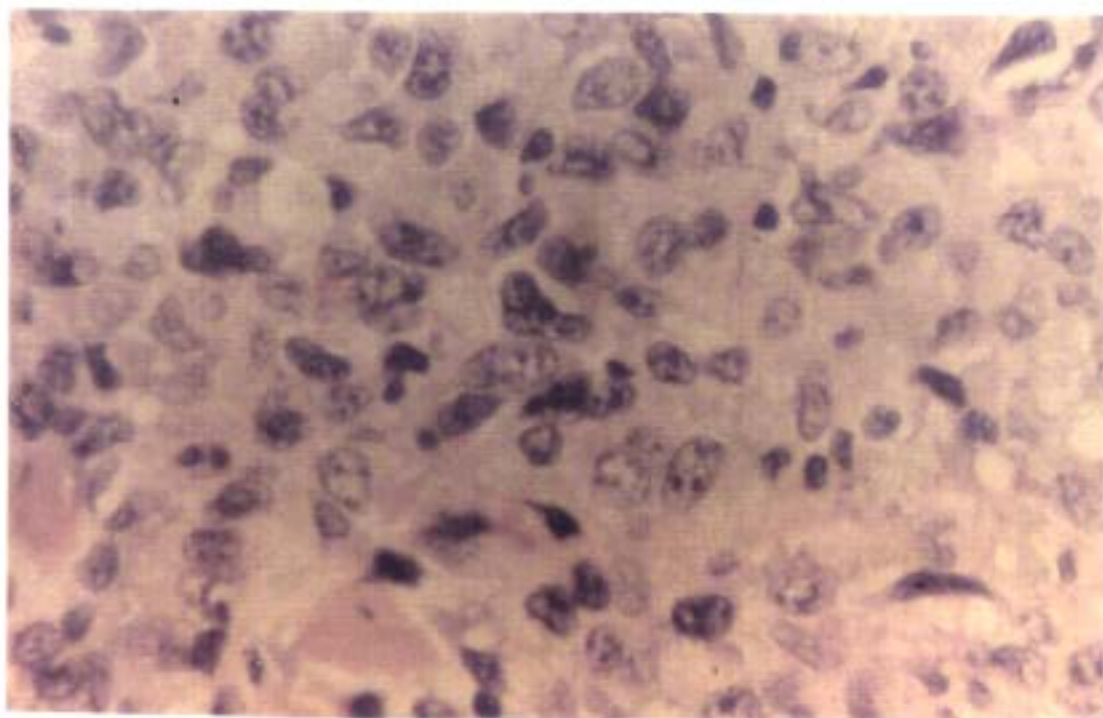


**Caso nº 67: LTP linfadenopatía angioinmunoblástica. Proliferación (arriba), y material acelular eosinófilo PAS + (abajo).**





**Caso nº 61: LTP pleomórfico de células medianas y grandes. Detalle.**



**Caso nº 62: LTP anaplásico de células grandes Ki-1. Detalle de la celularidad.**